

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION

Cyclosporine en solution buvable USP

100 mg / mL

Immunosuppresseur

**APOTEX INC.
150 Signet Drive
Weston (Ontario)
M9L 1T9**

DATE DE RÉVISION :
27 avril 2020

Numéro de contrôle : 236774

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	4
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	4
CONTRE-INDICATIONS	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	16
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	22
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	28
SURDOSAGE	32
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	33
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	37
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	37
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	38
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	38
ESSAIS CLINIQUES	40
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	49
TOXICOLOGIE	53
RÉFÉRENCES	56
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	60

Pr APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION
Cyclosporine en solution buvable USP
100 mg / mL

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Solution buvable, 100 mg / mL	alcool benzylique (4,73 %), de ricin hydrogénée de polyoxyl 40, monoglycérade acétylé, polyéthylène glycol 200, polysorbate 80 et huile.

APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION doit être prescrit uniquement par des médecins expérimentés dans l'administration de traitements immunosuppresseurs et la prise en charge de patients ayant subi une transplantation d'organe. Les patients qui reçoivent le médicament doivent être pris en charge dans des établissements qui comptent des spécialistes de la transplantation d'organes et du traitement immunosuppresseur et qui sont dotés des laboratoires nécessaires pour surveiller les taux de cyclosporine. La capacité à mesurer les taux sanguins de cyclosporine facilite le traitement du patient. Le dosage radio-immunologique (RIA) est la méthode utilisée le plus souvent dans les essais cliniques.

Le médecin traitant qui effectue le suivi à long terme doit recevoir du centre de transplantation des renseignements complets sur le patient, notamment la dose d'APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION recommandée, les concentrations minimales cibles de cyclosporine et la fréquence de détermination de ces concentrations. S'il désire ajuster la dose, le médecin traitant doit consulter le centre de transplantation afin de réduire la toxicité au minimum tout en maintenant une immunosuppression satisfaisante. L'immunosuppression peut diminuer la résistance à l'infection et entraîner la formation d'un lymphome.

Psoriasis/polyarthrite rhumatoïde/syndrome néphrotique : Les patients traités par APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION doivent obligatoirement faire l'objet d'une surveillance étroite. Seuls les médecins expérimentés dans l'administration d'APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION devraient prescrire ce médicament pour traiter le psoriasis, la polyarthrite rhumatoïde ou le syndrome néphrotique.

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

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Transplantation d'organes

APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION (cyclosporine en solution buvable USP) est indiqué dans la prévention du rejet du greffon à la suite de la transplantation d'un organe et dans le traitement du rejet chez les patients ayant déjà reçu d'autres immunosuppresseurs.

Grefe de moelle osseuse

APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION est indiqué dans la prévention du rejet du greffon à la suite d'une greffe de moelle osseuse et dans la prévention ou le traitement de la maladie résultant de la réaction du greffon contre l'hôte (GVHD).

Psoriasis

APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION est indiqué pour le traitement du psoriasis lorsque le traitement classique est inefficace ou insatisfaisant.

Polyarthrite rhumatoïde

APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION est également indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde évolutive grave lorsque les agents antirhumatismaux à action lente classiques se sont révélés insatisfaisants ou inefficaces.

Syndrome néphrotique

APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION est indiqué chez les adultes et les enfants atteints du syndrome néphrotique corticodépendant ou corticorésistant causé par une glomérulopathie comme une néphropathie à lésion glomérulaire minime, une hyalinose segmentaire et focale avec syndrome néphrotique ou une glomérulonéphrite extramembraneuse. APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION peut être administré pour provoquer une rémission et la maintenir. Il peut également être utilisé pour maintenir une rémission consécutive à l'administration de corticostéroïdes, permettant ainsi l'arrêt de la corticothérapie ou la diminution de la dose de corticostéroïdes administrée.

CONTRE-INDICATIONS

- Patients hypersensibles à la cyclosporine ou à l'un de ces excipients. Pour obtenir la liste complète, veuillez consulter la section **FORMES POSOLOGIQUE, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie de produit.
- APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION est également contre-indiqué dans le traitement du psoriasis et chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde qui présentent les troubles suivants : anomalie de la fonction rénale; hypertension non maîtrisée, tumeur maligne (à l'exception du cancer de la peau sans présence de mélanome), infection non maîtrisée, déficit immunitaire primaire ou secondaire à l'exception des maladies auto-immunes.
- L'administration concomitante de cyclosporine et de bosentan est contre-indiquée.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Surveillance médicale

APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION doit être prescrit uniquement par des médecins qui sont expérimentés dans l'administration de traitements immunosuppresseurs et la prise en charge des patients ayant subi une transplantation. Ces personnes doivent être en mesure d'assurer un

suivi satisfaisant en procédant régulièrement à un examen physique complet, à la mesure de la tension artérielle et à l'évaluation des paramètres d'innocuité en laboratoire. Les patients qui reçoivent le médicament doivent être pris en charge dans des établissements dotés des ressources de laboratoire et de soutien médical nécessaires.

Pour tous les patients

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

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

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

La solution à diluer pour perfusion contient de l'huile de ricin polyoxyéthylée qui, selon des rapports, a causé des réactions anaphylactoïdes. Les patients recevant de la cyclosporine par injection doivent demeurer sous surveillance continue pendant au moins les 30 premières minutes de la perfusion et être surveillés à intervalles fréquents par la suite (voir la section **SURVEILLANCE ET ÉPREUVES DE LABORATOIRE, PRISE EN CHARGE DES GREFFÉS**).

Indications autres que la transplantation

Les patients présentant une insuffisance rénale (à l'exception des patients atteints du syndrome néphrotique qui présentent un degré d'insuffisance rénale admissible), une anomalie de la fonction hépatique, une hypertension non maîtrisée, une infection non maîtrisée ou tout type de tumeur maligne ne doivent pas recevoir APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION. Les risques associés au traitement par la cyclosporine doivent être justifiés dans les indications autres que la transplantation.

Psoriasis

Seuls les médecins expérimentés dans l'administration d'APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION devraient prescrire ce médicament aux patients atteints de psoriasis. Tous les patients atteints de psoriasis à qui on envisage d'administrer un traitement par APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION doivent subir un examen physique préalable comprenant la mesure de la tension artérielle, l'évaluation de la fonction rénale et un examen visant à déceler la présence de tumeurs, et particulièrement de tumeurs cutanées, afin d'établir les valeurs de départ et de faire le point sur leur état de santé.

Les lésions cutanées non caractéristiques du psoriasis doivent faire l'objet d'une biopsie afin d'exclure la possibilité d'un cancer de la peau, d'un mycosis fongicoïde ou de toute autre affection précancéreuse.

Polyarthrite rhumatoïde

Il est recommandé de cesser l'administration du médicament si l'hypertension qui se manifeste pendant le traitement par APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION ne peut être maîtrisée par un traitement antihypertensif approprié. Il ne faut pas oublier que, comme dans le cas des autres traitements immunosuppresseurs prolongés, il existe un risque accru de troubles lymphoprolifératifs.

Syndrome néphrotique

Seuls les médecins expérimentés dans l'administration d'APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION devraient prescrire ce médicament. Tous les patients atteints du syndrome néphrotique à qui on envisage d'administrer un traitement par APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION doivent subir un examen physique préalable comprenant la mesure de la tension artérielle, l'évaluation de la fonction rénale (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**) ainsi qu'un examen visant à déceler la présence de tumeurs malignes.

Carcinogenèse et mutagenèse

Des tumeurs malignes et des troubles lymphoprolifératifs se sont manifestés, mais leur incidence et leur distribution sont similaires à celles observées chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur classique. On a signalé la formation de tumeurs (et particulièrement de tumeurs cutanées) chez des patients atteints de psoriasis traités par la cyclosporine. Les patients atteints de psoriasis et ayant déjà reçu une PUVAthérapie ou, dans une moindre mesure, un traitement par le méthotrexate ou d'autres immunosuppresseurs ou encore les rayons UVB présentent un risque accru d'affections malignes en prenant APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION. Les lésions cutanées non caractéristiques du psoriasis, mais que l'on soupçonne d'être cancéreuses ou précancéreuses, doivent faire l'objet d'une biopsie avant l'instauration du traitement par la cyclosporine. Chez les patients dont les lésions cutanées se révèlent effectivement cancéreuses ou précancéreuses, la cyclosporine ne doit être administrée qu'une fois ces lésions traitées de façon satisfaisante et s'il n'existe aucune autre option de traitement efficace. Si une tumeur maligne apparaît, on doit mettre fin au traitement par la cyclosporine.

En raison du risque potentiel de cancer de la peau, on doit mettre les patients qui reçoivent un traitement par APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION en garde contre toute exposition excessive aux rayons ultraviolets. Étant donné le risque de cancer de la peau, il faut aviser les patients traités par APO-CYCLOSPORINE d'éviter de s'exposer de façon excessive au soleil sans protection. Pour cette même raison, ils ne doivent pas non plus subir de radiation aux rayons ultraviolets B ni de PUVAthérapie. Des affections malignes et des troubles lymphoprolifératifs se sont manifestés, mais les données sur l'incidence et la distribution sont comparables à celles qui ont été observées chez des patients recevant un traitement immunosuppresseur traditionnel. L'apparition d'affections malignes (de la peau, surtout) a été signalée chez les patients psoriasiques traités par la cyclosporine.

Cardiovasculaire

Hypertension

Comme les patients traités par la cyclosporine peuvent manifester de l'hypertension, il est nécessaire de surveiller régulièrement leur tension artérielle. La prudence est de mise dans le choix du médicament administré pour traiter cette hypertension. On choisira de préférence un antihypertenseur qui n'entrave pas la pharmacocinétique de la cyclosporine, p. ex., l'isradipine. Les diurétiques ne sont pas recommandés (voir la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

De plus, chez les patients atteints de psoriasis, les bêta-bloquants ne sont généralement pas conseillés en raison de leur propension à exacerber cette affection. Seul l'emploi d'inhibiteurs calciques qui n'influent pas sur la pharmacocinétique de la cyclosporine est recommandé (voir la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Endocrinien / métabolisme

Anomalies lipoprotéiques

De nombreux greffés présentent une hyperlipidémie et la cyclosporine peut favoriser l'apparition de ce problème. On conseille d'effectuer un dosage lipidique avant de commencer le traitement et un mois après le début de celui-ci. Si l'on constate une augmentation du taux de lipides, une diminution de la consommation de graisses alimentaires doit être envisagée. (Si le rapport bénéfique/risque le justifie, une diminution de la dose d'APO-CYCLOSPORINE peut également être envisagée.) Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre de façon concomitante APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION et un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase, comme la lovastatine, en raison du risque de nécrose des myocytes. On doit tenir compte de la possibilité d'interactions médicamenteuses avec d'autres médicaments de cette classe (voir les sections **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**, **EFFETS INDÉSIRABLES** et **RÉFÉRENCES**).

Hyperkaliémie/hyperuricémie/hypomagnésémie

La cyclosporine augmente le risque d'hyperkaliémie, particulièrement chez les patients qui présentent un dysfonctionnement rénal (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES**). La prudence s'impose également lorsque la cyclosporine est administrée en même temps qu'un diurétique d'épargne potassique, un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ou un médicament contenant du potassium ainsi que chez les patients qui suivent un régime riche en potassium (voir la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Dans ces cas, la maîtrise du taux de potassium est conseillée.

La prudence est de rigueur dans le traitement des patients atteints d'hyperuricémie (voir la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

La cyclosporine augmente la clairance du magnésium, ce qui peut entraîner une hypomagnésémie symptomatique, particulièrement durant la période entourant la transplantation (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES**). Par conséquent, la maîtrise du taux de magnésium sérique est recommandée durant la période entourant la transplantation, particulièrement en présence de signes ou de symptômes neurologiques. En cas de besoin, un supplément de magnésium doit être administré.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Hépatotoxicité

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

Des cas d'hépatotoxicité et d'affections hépatiques, y compris de choléstase, d'ictère, d'hépatite et d'insuffisance hépatique, ont été signalés de façon spontanée ou à la suite d'une demande après la commercialisation de la cyclosporine. La majorité d'entre eux présentaient des affections concomitantes, des maladies sous-jacentes et d'autres facteurs confusionnels importants, notamment des complications d'infection et la prise de médicaments potentiellement

hépatotoxiques en concomitance. Certains patients, principalement des greffés, en sont décédés (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Il faut surveiller étroitement les paramètres d'évaluation de la fonction hépatique. Une diminution de la dose peut être nécessaire en présence de valeurs anormales (voir les sections **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Immunitaire

Infection/immunisation

Comme les autres immunosuppresseurs, la cyclosporine prédispose les patients à diverses infections bactériennes, fongiques, parasitaires et virales, souvent causées par des agents pathogènes opportunistes. Chez des patients traités par la cyclosporine, on a observé l'activation d'infections latentes à polyomavirus pouvant causer une néphropathie à polyomavirus (NPV), notamment une néphropathie au virus BK (NVBK) ou une leucoencéphalopathie multifocale progressive associée au virus JC. Ces affections, souvent corrélées avec un lourd fardeau immunosuppresseur, doivent faire partie du diagnostic différentiel des patients immunodéprimés présentant une détérioration de la fonction rénale ou des symptômes neurologiques. Des issues graves et (ou) des décès ont été rapportés. Il faut recourir à des stratégies prophylactiques et thérapeutiques efficaces, notamment chez les patients suivant plusieurs traitements immunosuppresseurs au long cours.

La vaccination peut se révéler moins efficace et l'administration de vaccins à virus vivants atténués doit être évitée.

Neurologique

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

Rénal

La cyclosporine peut entraîner une augmentation des taux de créatinine et d'urée sériques, même aux doses recommandées, à la suite d'une diminution du taux de filtration glomérulaire. Le mécanisme à l'origine de ces augmentations n'est pas pleinement compris. Ces modifications fonctionnelles sont liées à la dose et sont réversibles, et elles disparaissent généralement lorsqu'on diminue la posologie. Bien que cela soit moins fréquent, certains patients peuvent présenter des modifications de la structure du rein (p. ex., une hyalinose artériolaire, une atrophie tubulaire et une fibrose interstitielle) pendant le traitement prolongé par la cyclosporine. Bien que ces modifications rénales soient moins fréquentes, elles peuvent se révéler irréversibles. On doit donc envisager de réduire la dose ou de mettre fin au traitement chez ces patients.

Chez les greffés rénaux, on doit distinguer les modifications de la structure du rein du rejet de l'organe transplanté.

Il faut surveiller étroitement les paramètres d'évaluation de la fonction rénale. Une diminution de la dose peut être nécessaire en présence de valeurs anormales.

La fonction rénale des patients âgés (de plus de 65 ans) doit être surveillée plus étroitement. Avec l'âge, des modifications rénales à la fois structurelles et fonctionnelles se produisent, entraînant une diminution naturelle de la fonction rénale. Les concentrations de cyclosporine dans le sang entier doivent être surveillées étroitement chez ce groupe de patients afin d'optimiser l'innocuité et les résultats cliniques.

Chez les patients traités par la cyclosporine pour des indications autres que la transplantation, le risque de modifications de la structure du rein est plus élevé si le taux de créatinine sérique augmente de plus de 30 % par rapport aux valeurs de départ. Par conséquent, il est nécessaire de mesurer régulièrement le taux de créatinine sérique (voir aussi **SURVEILLANCE ET ESSAIS DE LABORATOIRE, PRISE EN CHARGE DES PATIENTS ATTEINTS DE PSORIASIS, DE POLYARTHRITE RHUMATOÏDE OU DU SYNDROME NÉPHROTIQUE**).

Populations particulières

Femmes aptes à procréer

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

Femmes enceintes

Les études menées chez l'animal ont révélé une toxicité relative à la reproduction chez le rat et le lapin (voir la section **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**).

La cyclosporine n'est pas tératogène chez l'animal, mais elle s'est révélée embryotoxique et fœtotoxique chez le rat et le lapin à une dose de 2 à 5 fois plus élevée que la dose recommandée chez l'humain.

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

Les femmes enceintes recevant des traitements immunosuppresseurs après une greffe, y compris la cyclosporine et les schémas à base de cyclosporine, sont exposées à un risque accru d'accouchement prématuré (< 37 semaines).

La plupart des patientes devenues enceintes ont poursuivi le traitement par la cyclosporine pendant leur grossesse, généralement en association avec d'autres médicaments, notamment des immunosuppresseurs.

La perte du fœtus s'est produite chez 9,1 % des patientes, un pourcentage se situant dans les limites observées dans la population en général. Dans 4,9 % des cas, la grossesse a été interrompue pour des raisons médicales ou à la demande de la patiente.

L'évolution de la grossesse était souvent compliquée par des troubles propres à la grossesse, en particulier chez les patientes ayant subi une transplantation rénale, ou par des troubles associés à une maladie sous-jacente. Un pourcentage élevé des patientes ont accouché avant terme. Ainsi,

les principaux problèmes observés chez les nouveau-nés sont liés à la prématurité, ce qu'illustrent la courte durée médiane de la gestation chez les 439 femmes enceintes ayant accouché, soit 35,7 semaines, et le faible poids médian à la naissance des 446 bébés mis au monde, dont 10 paires de jumeaux, soit 2 291 g.

Il semble que l'accouchement prématuré et les nouveau-nés présentant un faible poids à la naissance soient plus fréquents chez les patientes ayant subi une transplantation rénale.

Sur 102 bébés nés de mères traitées par la préparation classique de cyclosporine, 5 présentaient des malformations. On ignore le rôle qu'a joué la cyclosporine dans les complications de la grossesse.

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

Les femmes enceintes qui ont subi une transplantation et qui sont traitées par des immunosuppresseurs sont exposées à un risque accru d'accouchement prématuré.

Il existe un nombre limité d'observations effectuées jusqu'à l'âge d'environ 7 ans chez des enfants exposés à la cyclosporine *in utero*. La fonction rénale et la tension artérielle de ces enfants étaient normales.

Cependant, comme on ne dispose pas de données adéquates sur les femmes enceintes, APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION ne doit être employé chez la femme enceinte que si les bienfaits attendus du traitement pour la mère pèsent davantage que le risque pour le fœtus.

Femmes qui allaitent

La cyclosporine passe dans le lait maternel. Les femmes traitées par APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION ne doivent pas allaiter. Étant donné le risque qu'APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION cause des réactions indésirables graves chez les nouveau-nés/nourrissons allaités, on doit choisir de mettre fin à l'allaitement ou de cesser l'emploi du médicament en tenant compte de l'importance de ce dernier pour la mère.

Fertilité

On possède des données limitées sur l'effet de la cyclosporine sur la fertilité chez l'être humain. Aucune altération de la fertilité n'a été démontrée au cours des études menées chez des rats mâles et femelles (voir la section **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**).

Insuffisance rénale

Toutes les indications

L'excrétion rénale constitue une voie d'élimination mineure de la cyclosporine, si bien que la pharmacocinétique de cette dernière n'est pas modifiée en présence d'une insuffisance rénale (voir la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**). Toutefois, en raison de son potentiel néphrotoxique (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES**), on recommande de surveiller de près la fonction rénale (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, POUR TOUS LES PATIENTS**).

Indications autres que la transplantation

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

Insuffisance hépatique

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

Pédiatrie :

L'emploi d'APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION n'est pas recommandé chez l'enfant dans des indications autres que la transplantation, mis à part le syndrome néphrotique. Le tableau des effets indésirables chez l'enfant est semblable à celui chez l'adulte (voir les sections **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

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

Gériatrie (> 65 ans) :

Les données sur l'administration de la cyclosporine chez le patient âgé sont limitées, mais aucun problème particulier n'a été signalé à la suite de l'administration du médicament à la dose recommandée. Cependant, en raison de facteurs parfois associés au vieillissement comme, en particulier, l'altération de la fonction rénale, une surveillance étroite s'impose et un ajustement posologique peut se révéler nécessaire.

Dans les essais cliniques menés sur la cyclosporine auprès de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, 17,5 % de ces derniers étaient âgés de 65 ans ou plus. Ces patients étaient plus susceptibles de manifester une hypertension systolique pendant le traitement et de présenter une élévation du taux de créatinine sérique égale ou supérieure à 50 % par rapport aux valeurs de départ 3 ou 4 mois après le début du traitement.

Les études cliniques portant sur l'emploi de la préparation modifiée de cyclosporine chez des greffés ou patients atteints de psoriasis n'ont pas regroupé suffisamment de sujets âgés 65 ans ou plus pour établir si ces derniers peuvent répondre au traitement différemment des sujets plus jeunes. L'expérience clinique n'a pas révélé de différences de réponse entre les patients âgés et les plus jeunes. En général, on doit choisir la dose d'un patient âgé avec prudence, en commençant habituellement au bas de l'éventail des doses, étant donné la fréquence accrue d'un dysfonctionnement hépatique, rénal ou cardiaque, d'une maladie concomitante ou d'un autre traitement médicamenteux.

Surveillance et essais de laboratoire

Prise en charge des patients ayant subi une transplantation

Paramètres de laboratoire

La surveillance étroite et régulière des taux sanguins de cyclosporine ainsi que d'autres paramètres de laboratoire et cliniques est considérée essentielle au maintien des concentrations minimales dans l'intervalle thérapeutique relativement étroit entre l'efficacité et la toxicité.

Durant la période suivant l'intervention, le taux de cyclosporine doit être mesuré tous les 2 ou 3 jours.

La surveillance du taux de cyclosporine selon ce calendrier doit se poursuivre jusqu'à ce que l'état clinique du patient et la posologie d'APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION soient stables. Une fois que le patient a reçu son congé de l'hôpital, le taux de cyclosporine est mesuré à chacune de ses visites à la clinique, soit habituellement deux fois par semaine pendant les deux premiers mois, ensuite une fois par semaine jusqu'au quatrième mois, puis une fois par mois pendant la première année.

L'intervalle thérapeutique permettant d'obtenir les concentrations minimales de cyclosporine après 12 heures dans le sang entier qui semblent réduire au minimum les effets secondaires et les épisodes de rejet se situe entre 100 et 400 ng/mL, comme a permis de l'établir la méthode de dosage radio-immunologique faisant appel à des anticorps monoclonaux spécifiques (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Deux méthodes permettent le dosage de la molécule mère de la cyclosporine, soit le dosage radio-immunologique (RIA) et la chromatographie liquide à haute pression (CLHP). La comparaison des résultats de l'analyse des échantillons sanguins obtenus par le dosage RIA (utilisant des anticorps monoclonaux spécifiques) et par CLHP a permis d'établir que l'anticorps spécifique donne une mesure sélective de la molécule mère de la cyclosporine sans interférence notable des métabolites du médicament. Par conséquent, les concentrations minimales de la molécule mère de la cyclosporine après 12 heures doivent être mesurées régulièrement à l'aide d'une trousse de dosage radio-immunologique utilisant des anticorps monoclonaux spécifiques.

Comme la fixation de la cyclosporine aux érythrocytes varie en fonction de la température et du temps, les concentrations de cyclosporine mesurées dans le plasma séparé à la température ambiante et dans le plasma séparé à 37 °C différeront considérablement, étant plus élevées dans ce dernier. C'est pourquoi il n'est pas recommandé d'utiliser le plasma ou le sérum comme matrice de prédilection. Cependant, si on utilise le plasma ou le sérum, un protocole de séparation normalisé (temps et température) doit être suivi.

Le sang entier constitue le meilleur choix. Des échantillons doivent être prélevés dans des éprouvettes contenant un anticoagulant à base d'acide éthylène-diamino-tétra-acétique disodique (anticoagulant EDTA). L'héparine n'est pas recommandée parce que des caillots ont tendance à se former durant l'entreposage. Les échantillons qui ne sont pas analysés immédiatement doivent être entreposés au réfrigérateur à une température de 4 °C et dosés dans les 7 jours qui suivent. Pour conserver plus longtemps les échantillons, on doit les congeler à une température de -20 °C pendant un maximum de 6 mois.

Prise en charge des patients atteints de psoriasis, de polyarthrite rhumatoïde ou du syndrome néphrotique

Avant l'instauration du traitement par APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION

Paramètres cliniques

Avant le traitement, on doit connaître les antécédents du patient et lui faire subir un examen physique ainsi que toutes les analyses nécessaires. La tension artérielle du patient doit être prise au moins deux fois en deux semaines afin d'établir les valeurs de départ. APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION étant un médicament immunosuppresseur, il faut rechercher toute forme de tumeurs, particulièrement les tumeurs de la peau. Toute lésion cutanée persistante qui n'a pas déjà été diagnostiquée doit faire l'objet d'une biopsie afin de déterminer s'il s'agit d'une tumeur avant de commencer le traitement. Les patientes doivent subir un examen du col utérin pendant les 6 premiers mois du traitement, puis périodiquement par la suite, afin d'exclure toute possibilité de tumeur maligne.

Paramètres de laboratoire

Avant le début du traitement, le taux de créatinine sérique après un jeûne de 12 heures doit être mesuré au moins deux fois en deux semaines afin d'établir une valeur de départ précise. Si possible, on suggère également d'évaluer la clairance de la créatinine avant le début du traitement.

Les épreuves initiales devraient comprendre une analyse d'urine, un hémogramme, un test de l'exploration fonctionnelle hépatique ainsi qu'une mesure des taux sériques d'acide urique et de potassium.

Suivi pendant le traitement par APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION

Paramètres cliniques

Il est nécessaire de procéder à des examens cliniques réguliers pendant le traitement par APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION. Une évaluation de suivi de la tension artérielle doit être effectuée toutes les 2 semaines pendant les 3 premiers mois du traitement, et une fois par mois par la suite.

En cas d'hypertension, la hausse de la tension artérielle peut être maîtrisée de façon satisfaisante chez la majorité des patients en diminuant la dose. Dans l'éventualité où un traitement antihypertensif se révélerait nécessaire, l'administration de diurétiques n'est pas recommandée. De plus, chez les patients atteints de psoriasis, les bêta-bloquants ne sont généralement pas conseillés en raison de leur propension à exacerber cette affection. Seuls les inhibiteurs calciques qui n'entravent pas la pharmacocinétique de la préparation modifiée de cyclosporine sont recommandés (voir la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Si le traitement antihypertensif ne permet pas de maîtriser l'hypertension, on doit cesser l'administration d'APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION. La tension artérielle revient à la normale dans les 3 mois suivant l'arrêt du traitement par APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION. La formation de tumeurs malignes a été signalée chez des patients traités par la cyclosporine. L'apparition d'affections malignes (y compris la maladie de Hodgkin) a été signalée occasionnellement chez des patients traités par un immunosuppresseur (y compris la cyclosporine). Par conséquent, un examen physique minutieux doit donc être effectué pour déceler la présence d'affections malignes, notamment de tumeurs de la peau, de la muqueuse buccale et des principaux ganglions lymphatiques. Les patients atteints de psoriasis doivent éviter de s'exposer directement aux rayons du soleil, car cela peut augmenter le risque de cancer de la peau.

Paramètres de laboratoire

a) Psoriasis et polyarthrite rhumatoïde

Un hémogramme comprenant une formule leucocytaire et une numération plaquettaire, un test de l'exploration fonctionnelle hépatique, une analyse d'urine ainsi qu'une mesure des taux sériques de potassium et d'acide urique doivent être effectués périodiquement pendant le traitement par APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION. Le taux de créatinine sérique doit être mesuré toutes les 2 semaines pendant les 3 premiers mois du traitement (voir la section intitulée **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Par la suite, si le taux de créatinine demeure stable, les mesures doivent être effectuées tous les 2 mois chez les patients qui reçoivent une dose allant jusqu'à 2,5 mg/kg/jour et toutes les 4 semaines chez ceux qui reçoivent une dose plus élevée. Si la créatininémie augmente par rapport au taux de départ, on doit envisager de réduire la dose ou de mettre fin au traitement.

Il est nécessaire d'effectuer des vérifications plus fréquentes dans le cas où la dose d'APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION est augmentée, à l'instauration d'un traitement concomitant par un anti-inflammatoire non stéroïdien ou lorsque la posologie de l'anti-inflammatoire est augmentée. Les mêmes précautions s'appliquent lorsque le patient commence à prendre un médicament connu pour augmenter le taux sanguin de cyclosporine.

Il n'est pas nécessaire de mesurer régulièrement le taux sanguin de cyclosporine en raison de sa faible valeur prédictive, mais cette mesure peut se révéler utile dans certains cas particuliers où l'on soupçonne l'existence d'interactions médicamenteuses ou une altération de la biodisponibilité.

b) Syndrome néphrotique

Comme la cyclosporine peut altérer la fonction rénale, il est nécessaire d'évaluer fréquemment celle-ci et, si le taux de créatinine sérique dépasse de plus de 30 % les valeurs de départ à plus d'une reprise, la posologie d'APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION doit être réduite de 25 à 50 %. S'il survient une augmentation de plus de 30 % de la créatininémie, on doit envisager de réduire davantage la dose ou de mettre fin au traitement. Chez certains patients, il peut être difficile de déceler un dysfonctionnement rénal attribuable à la cyclosporine en raison de modifications de la fonction rénale associées au syndrome néphrotique. Ceci peut expliquer pourquoi, dans de rares cas, des altérations de la structure du rein liées à la cyclosporine ont été observées sans que l'on ait constaté de variations du taux de créatinine sérique. On doit envisager de procéder à une biopsie rénale chez les patients atteints de néphropathie à lésion glomérulaire minime corticodépendante qui sont traités par la cyclosporine depuis plus d'un an.

Il est recommandé d'effectuer un suivi périodique des concentrations minimales de cyclosporine.

Interactions médicamenteuses

La prudence est de mise chez les patients recevant les médicaments suivants :

- Médicaments néphrotoxiques
- Médicaments cytotoxiques
- Immunosuppresseurs ou radiations (y compris les traitements par PUVA et par UVB)
- Médicaments qui influent sur le métabolisme et l'absorption de la cyclosporine
- Lercanidipine
- Méthotrexate

- Substrats de la glycoprotéine P (P-gp), tels que l'aliskirène

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

EFFETS INDÉSIRABLES

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

Aperçu des effets indésirables du médicament

En dépit de l'augmentation de la C_{max} et de l'ASC constatée chez les patients traités par les capsules et la solution orale de la préparation modifiée de cyclosporine, on a observé un profil d'innocuité semblable à celui de la préparation classique. Les études menées n'ont montré aucune différence notable entre les deux présentations en ce qui a trait à l'innocuité rénale, au risque d'effets indésirables ou aux paramètres de laboratoire (p. ex., la tension artérielle, la clairance de la créatinine ainsi que les taux sériques d'urée, de créatinine, de potassium, de cholestérol et de triglycérides). En outre, rien n'indique qu'il existe une corrélation entre la concentration maximale de cyclosporine (C_{max}) et les modifications de la fonction rénale.

Les effets indésirables ci-dessous observés avec la préparation classique de cyclosporine sont également susceptibles de survenir avec la préparation modifiée.

Les principaux effets indésirables observés dans les essais cliniques et associés à l'administration de cyclosporine comprennent les suivants : dysfonction rénale, tremblements, hirsutisme, hypertension, diarrhée, anorexie, nausées et vomissements.

De nombreux effets secondaires associés au traitement par la cyclosporine sont liés à la dose et répondent à une diminution de celle-ci. L'éventail global des effets secondaires est essentiellement le même pour les diverses indications. Cependant, il existe des différences quant à leur incidence et à leur gravité. En raison des doses initiales plus élevées et du traitement d'entretien plus long qui sont nécessaires après une transplantation, les effets secondaires sont plus fréquents et généralement plus graves chez les patients greffés que chez ceux traités pour une autre indication.

Infections et infestations

Les patients recevant des traitements immunosuppresseurs, y compris la cyclosporine et des schémas à base de cyclosporine, sont exposés à un risque accru d'infections (virales, bactériennes, fongiques, parasitaires) (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Les infections peuvent être généralisées ou localisées. Une aggravation des infections sous-jacentes est également possible; une réactivation des infections à polyomavirus peut causer une néphropathie à polyomavirus (NPV) ou une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LMP) associée au virus JC. Des cas graves et (ou) des décès ont été signalés.

Néoplasmes bénins, malins et de nature non précisée (y compris les kystes et les polypes)

Les patients recevant des traitements immunosuppresseurs, y compris la cyclosporine et des schémas à base de cyclosporine, sont exposés à un risque accru de lymphomes ou de troubles lymphoprolifératifs et d'autres tumeurs malignes, en particulier de la peau. La fréquence des tumeurs malignes augmente avec l'intensité et la durée du traitement (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

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

Troubles cardiovasculaires : Très fréquents : hypertension (particulièrement chez les patients ayant subi une transplantation cardiaque). Fréquent : bouffées vasomotrices.

Troubles digestifs : Très fréquents : nausées, vomissements, inconfort abdominal, diarrhée, hyperplasie gingivale. Fréquent : ulcère gastroduodéal. Rare : pancréatite aiguë (chez 1 patient seulement, < 1 %).

Troubles généralisés et réactions au point d'injection : Fréquents : pyrexie, œdème. Peu fréquent : gain pondéral (chez 1 patient seulement, < 1 %).

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

Troubles métaboliques et nutritionnels : Très fréquents : anorexie, hyperglycémie.

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

Troubles du système nerveux : Très fréquents : tremblements, céphalées. Fréquents : convulsions, paresthésie.

Troubles rénaux et urinaires : Très fréquent : insuffisance rénale (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

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

Troubles cutanés et sous-cutanés : Très fréquent : hirsutisme. Fréquent : acné.

Des signes d'encéphalopathie, des troubles de la vue et du mouvement ainsi qu'une altération de la conscience ont été observés, particulièrement chez des patients ayant subi une transplantation du foie. On ne sait pas si ces altérations étaient causées par la cyclosporine, une maladie sous-jacente ou une autre affection.

On a signalé de rares cas de thrombocytopénie associée, chez certains patients, à une anémie hémolytique micro-angiopathique et à une insuffisance rénale (syndrome hémolytique et urémique).

Des tumeurs malignes et des troubles lymphoprolifératifs se sont manifestés, mais leur incidence et leur distribution sont similaires à celles observées chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur classique.

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Transplantation

Les effets ci-dessous se sont produits chez les sujets de deux essais cliniques portant sur la préparation modifiée de cyclosporine. Les données de la première colonne ont trait à des greffés rénaux stables ayant fait l'objet d'une transition vers la préparation modifiée de cyclosporine, et celles de la deuxième, à des greffés rénaux *de novo* traités au moyen de la préparation modifiée de cyclosporine.

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

Psoriasis

Dans les essais cliniques, les effets secondaires les plus fréquents associés à l'administration de la cyclosporine chez les patients atteints de psoriasis étaient le dysfonctionnement rénal, l'hypertension, les troubles gastro-intestinaux, l'hypertrichose, la paresthésie, les céphalées, les symptômes pseudo-grippaux, les infections des voies respiratoires supérieures, l'hyperplasie gingivale, la fatigue, l'hyperuricémie, l'hypomagnésémie et l'augmentation des liquides plasmatiques.

Les effets indésirables suivants (à l'exception du dysfonctionnement rénal, de l'hypertension et des affections malignes) ont été observés chez 3 % ou plus des 631 patients atteints de psoriasis qui participaient aux essais cliniques :

Appareil/organe Effet indésirable	%
Peau et annexes cutanées	
Hypertrichose	14,6
Systèmes nerveux central et périphérique	
Paresthésie	11,4
Céphalées	9,4
Tractus gastro-intestinal	
Nausées	4,8
Accroissement gingival	4,6
Troubles gastro-intestinaux	3,3
Troubles généraux	
Fatigue	4,0
ORL et voies respiratoires	
Symptômes pseudo-grippaux	5,5
Infection des voies respiratoires supérieures	4,6

Chez 1 439 patients atteints de psoriasis traités par la préparation classique de cyclosporine, les effets indésirables suivants ont été signalés : 21 cas de cancer de la peau, 17 cas de tumeurs solides malignes et 6 cas de troubles lymphoprolifératifs (2 lymphomes).

Il existe un risque accru d'affections malignes et particulièrement de cancer de la peau chez les patients atteints de psoriasis, surtout lorsque le psoriasis a déjà été traité par un agent cancérigène, comme le traitement par PUVA.

Polyarthrite rhumatoïde

Pendant les essais cliniques, les effets secondaires les plus fréquents associés à l'administration de la cyclosporine chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde étaient l'hypertrichose, l'hypertension, les nausées, les douleurs abdominales, la paresthésie, les céphalées et les affections gingivales.

Appareil/organe Effet indésirable	Patients recevant la préparation classique de cyclosporine Dose initiale < 6 mg/kg/jour (n = 378) (%)	Patients recevant un placebo (n = 176) (%)
Peau et annexes cutanées		
Alopécie	3,4	2,3
Hypertrichose	33,9	5,1
Éruption cutanée	3,4	6,3

Appareil/organe Effet indésirable	Patients recevant la préparation classique de cyclosporine Dose initiale < 6 mg/kg/jour (n = 378) (%)	Patients recevant un placebo (n = 176) (%)
Systèmes nerveux central et périphérique		
Crampes	4,0	0,6
Étourdissements	4,5	4,5
Céphalées	15,6	9,7
Paresthésie	15,9	6,3
Tremblements	13,5	3,4
Système nerveux autonome		
Bouffées vasomotrices	5,0	1,7
Tractus gastro-intestinal		
Douleurs abdominales	18,8	10,2
Diarrhée	6,1	6,3
Dyspepsie	9,5	5,7
Affections gingivales	11,6	0,6
Nausées	27,2	13,6
Vomissements	8,2	2,3
Organisme entier		
Fatigue	4,2	4,0
Fièvre	3,2	2,3
Œdème	4,8	2,8
Modification de la résistance		
Pharyngite	3,2	2,3

Syndrome néphrotique

Pendant les essais cliniques, les effets secondaires le plus fréquents associés à l'administration de la cyclosporine chez les patients atteints du syndrome néphrotique étaient le dysfonctionnement rénal, l'hypertrichose, l'hyperplasie gingivale, l'hypertension, les tremblements et la paresthésie ainsi que les symptômes gastro-intestinaux.

Les effets indésirables suivants ont été observés chez 3 % ou plus des patients atteints du syndrome néphrotique qui participaient aux essais cliniques.

Appareil/organe Effet indésirable	Patients recevant la préparation classique de cyclosporine (n = 270) (%)
Peau et annexes cutanées	
Hypertrichose	31,5 %
Hypotrichose	3,0 %
Appareil locomoteur	
Contractions musculaires	4,1 %
Systèmes nerveux central et périphérique	
Paresthésie	12,2 %
Céphalées	5,6 %
Tremblements	5,6 %
Troubles psychiatriques	
Faiblesse	4,8 %
Tractus gastro-intestinal	

Hyperplasie gingivale	27,0 %
Nausées	4,4 %
Douleurs gastriques	3,7 %
Diarrhée	3,3 %
Douleurs abdominales	3,1 %
Foie et appareil biliaire	
Élévation du taux d'enzymes hépatiques	3,3 %
Métabolisme et nutrition	
Hypomagnésémie	5,2 %
Appareil cardiovasculaire	
Hypertension	13,7 %
Appareil urinaire	
Dysfonctionnement rénal	7,0 %

Sur 660 patients atteints du syndrome néphrotique traités par la préparation classique de cyclosporine, 5 ont présenté une affection maligne (3 carcinomes et 2 maladies de Hodgkin).

Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

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

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

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

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

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

Troubles cutanés et sous-cutanés : hypertrichose.

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif : myopathie, faiblesse musculaire, de même que douleur musculaire, myosite et rhabdomyolyse, associés à l'administration de cyclosporine en concomitance avec de la lovastatine, de la simvastatine, de l'atorvastatine, de la pravastatine et, dans de rares cas, de la fluvastatine (voir la section **INTERACTIONS**).

MÉDICAMENT-MÉDICAMENT), douleur dans les membres inférieurs (y compris celle associée au syndrome douloureux induit par un inhibiteur de la calcineurine, tel qu'il est décrit dans la littérature médicale).

Troubles généraux et touchant le point d'administration : fatigue.

Description de certains effets indésirables

Hépatotoxicité et affections hépatiques

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

Néphrotoxicité aiguë et chronique

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Les médicaments dont les interactions avec la cyclosporine sont confirmées et pour lesquels ces interactions ont des répercussions cliniques sont énumérés ci-dessous.

Nous savons que divers agents augmentent ou diminuent les taux de cyclosporine dans le plasma ou le sang entier en inhibant ou en stimulant les enzymes participant au métabolisme de la cyclosporine, notamment le CYP3A4.

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

- Patients greffés : On doit procéder à des mesures fréquentes des concentrations de cyclosporine et, s'il y a lieu, ajuster la posologie de la cyclosporine au besoin, particulièrement au moment d'entreprendre ou de cesser l'administration du médicament pris en concomitance.
- Patients non greffés : L'utilité de la surveillance des concentrations sanguines de cyclosporine est douteuse, la relation entre les concentrations sanguines et les effets

cliniques étant moins bien établie. En cas d'administration concomitante de médicaments connus pour faire augmenter les concentrations de cyclosporine, l'évaluation fréquente de la fonction rénale et la surveillance étroite des effets indésirables liés à la cyclosporine peuvent être plus appropriées que la détermination des concentrations sanguines.

La cyclosporine est par ailleurs un inhibiteur du CYP3A4 et du transporteur d'efflux de plusieurs médicaments, la glycoprotéine P; elle peut donc augmenter les taux plasmatiques de médicaments concomitants qui sont des substrats de cette enzyme et (ou) de ce transporteur.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Lorsque cela est possible, il faut cesser l'administration des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens administrés en monothérapie peuvent nuire à la fonction rénale, l'ajout de ces médicaments au traitement par la cyclosporine ou l'augmentation de leur posologie doit faire l'objet d'une surveillance particulièrement étroite de la fonction rénale.

Infection/immunisation

Pendant le traitement par la cyclosporine, la vaccination peut se révéler moins efficace et l'administration de vaccins à virus vivants atténués doit être évitée.

Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase

Chez des greffés recevant de la lovastatine, un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase, en association avec la cyclosporine et d'autres immunosuppresseurs, on a signalé une rhabdomyolyse grave ayant causé une insuffisance rénale aiguë. La possibilité que la cyclosporine en solution buvable interagisse avec les médicaments de cette classe doit être envisagée.

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

Des cas graves d'intoxication digitalique ont été observés dans les jours suivant l'instauration du traitement par la cyclosporine chez plusieurs patients prenant de la digoxine. On a également signalé des cas où la cyclosporine pouvait augmenter les effets toxiques de la colchicine, comme une myopathie ou une neuropathie, particulièrement chez les patients atteints de dysfonctionnement rénal. Si la digoxine ou la colchicine sont administrées en même temps que la cyclosporine, une observation clinique étroite est nécessaire pour permettre de déceler rapidement les manifestations toxiques du médicament, en diminuer la posologie ou en cesser l'administration.

La littérature médicale et la pharmacovigilance font état de cas de myotoxicité, comprenant douleur et faiblesse musculaires, myosite et rhabdomyolyse, associés à l'administration concomitante de cyclosporine et de lovastatine, de simvastatine, d'atorvastatine, de pravastatine et, rarement, de fluvastatine. Lorsque ces statines sont administrées en même temps que la cyclosporine, on doit diminuer leur dose conformément aux recommandations qui figurent dans la monographie. On doit interrompre temporairement le traitement ou y mettre fin chez les patients qui présentent des signes et des symptômes de myopathie ou des facteurs de risque les prédisposant à des lésions rénales graves, y compris l'insuffisance rénale, consécutives à la rhabdomyolyse.

L'emploi de digoxine, de colchicine ou d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines) en concomitance avec la cyclosporine doit faire l'objet d'une surveillance clinique étroite afin de

permettre la détection rapide de toute manifestation toxique associée au médicament en question; le cas échéant, on devra par la suite réduire la dose du médicament ou mettre fin au traitement.

Des augmentations du taux de créatinine sérique ont été observées dans les études où le sirolimus était administré en association avec une dose complète de cyclosporine sous forme de micro-émulsion. Cet effet est souvent réversible lorsqu'on diminue la dose de cyclosporine. Le sirolimus n'avait qu'une influence minime sur les paramètres pharmacocinétiques de la cyclosporine. L'administration concomitante de cyclosporine augmente considérablement le taux sanguin de sirolimus.

L'administration de ces médicaments en même temps qu'APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION doit être envisagée avec prudence.

Chez les greffés, on a signalé des cas isolés d'altération importante, mais réversible de la fonction rénale (accompagnée d'une augmentation correspondante du taux de créatinine sérique) à la suite de l'administration concomitante de dérivés de l'acide fibrique (p. ex., bézafibrate, fénofibrate). Par conséquent, la fonction rénale de ces patients doit être surveillée de près. En cas d'altération importante de la fonction rénale, on doit cesser l'administration du médicament concomitant.

Prednisolone et méthylprednisolone

On a constaté que la cyclosporine diminue la clairance de la prednisolone et que, inversement, le traitement par des doses élevées de méthylprednisolone peut augmenter les concentrations sanguines de cyclosporine.

Médicaments d'épargne potassique et médicaments contenant du potassium

La prudence s'impose lorsque la cyclosporine est administrée en association avec des médicaments d'épargne potassique (p. ex., diurétique d'épargne potassique, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II) ou des médicaments contenant du potassium, car ceux-ci peuvent entraîner une augmentation importante du taux de potassium sérique (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

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

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

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

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

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

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

Lercanidipine

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

Interactions médicament-médicament

Les médicaments énumérés dans le tableau ci-dessous y figurent en raison d'interactions déclarées ou observées dans le cadre d'études ou à cause de l'ampleur ou de la gravité possibles des interactions qu'ils peuvent causer.

En cas d'administration concomitante d'un médicament présentant une synergie néphrotoxique, un contrôle régulier de la fonction rénale (en particulier la créatinine sérique) doit être effectué. Si une détérioration significative de la fonction rénale survient, la dose du médicament co-administré doit être réduite ou un traitement de rechange doit être envisagé.

Résumé des interactions médicamenteuses

	Médicaments qui augmentent les concentrations sériques de cyclosporine	Médicaments qui diminuent les concentrations sériques de cyclosporine	Médicaments qui entraînent une néphrotoxicité additive
Interactions prouvées	Allopurinol Amiodarone Inhibiteurs calciques - Diltiazem - Vérapamil - Nicardipine Acide cholique et ses dérivés Colchicine Corticostéroïdes Danazol Fluconazole Imatinib Imipénèmes Itraconazole Kétoconazole Antibiotiques macrolides (érythromycine, azithromycine et clarithromycine) Lercanidipine Métoprololamide Méthylprednisolone Noréthistérone ou danazol Contraceptifs oraux Inhibiteurs de la protéase Voriconazole Néfazodone	Barbituriques Bosentan Carbamazépine <i>Hypericum perforatum</i> (millepertuis) Métamizole Nafcilline Octréotide Orlistat Oxcarbazépine Phénytoïne ou phénobarbital Probucol Rifampicine administrée par voie i.v. Sulfadimine et triméthoprime administrés par voie i.v. Sulfinpyrazone Terbinafine Ticlopidine	Aminosides (y compris la gentamycine et la tobramycine) Amphotéricine B Ciprofloxacine Colchicine Cotrimoxazole ou triméthoprime (+ sulfaméthoxazole) Melphalan Méthotrexate* Vancomycine
Interactions soupçonnées ou possibles	Aciclovir Stéroïdes androgènes Céphalosporines Furosémide Antagonistes des récepteurs H ₂ Diurétiques thiazidiques Warfarine	Anticonvulsivants	Antagoniste des récepteurs H ₂ de l'histamine (p. ex., cimétidine, ranitidine) Anti-inflammatoires non stéroïdiens (p. ex., diclofénac, naproxène, sulindac) Tacrolimus

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

L'administration concomitante de tacrolimus doit être évitée en raison du risque accru de néphrotoxicité.

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

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

Si l'administration concomitante ne peut être évitée, il est essentiel d'effectuer une surveillance étroite des concentrations sanguines de cyclosporine et de modifier comme il se doit la posologie d'APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION.

Casprofongine : Dans deux études cliniques, la cyclosporine (à raison d'une dose de 4 mg/kg ou de deux doses de 3 mg/kg) augmentait d'environ 35 % l'ASC de la casprofongine. La casprofongine n'augmentait pas les taux sanguins de cyclosporine. On observait une augmentation passagère des taux d'ALT et d'AST dans le foie lorsque la casprofongine et la cyclosporine étaient administrées de façon concomitante. La cyclosporine et la casprofongine ne doivent pas être administrées simultanément à moins que les bienfaits possibles pour le patient l'emportent sur les risques potentiels. Les patients qui obtiennent des résultats anormaux au test de l'exploration fonctionnelle hépatique pendant le traitement d'association doivent faire l'objet d'un suivi et les risques et les bienfaits associés à la poursuite du traitement doivent être évalués.

Interactions diverses

Altération de l'effet immunosuppresseur	Interactions avec le contenu en alcool	Autres
Étoposide Propranolol Vérapamil	Chlorpropamide Disulfirame Métronidazole	Aliskirène (la cyclosporine peut augmenter la concentration sanguine de certains substrats de la glycoprotéine P [P-gp]) Caspofongine Captopril Colchicine Digoxine Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase Nifédipine* Prednisolone Anatoxines ou vaccins Médicaments d'épargne potassique

* L'administration concomitante de nifédipine et de cyclosporine peut entraîner une augmentation du taux d'hyperplasie gingivale par rapport à celui observé lorsque la cyclosporine est administrée en monothérapie. On doit éviter d'administrer la nifédipine en association avec la cyclosporine chez les patients qui présentent une hyperplasie gingivale causée par la cyclosporine.

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

Interactions médicament-aliment

On doit éviter de prendre la cyclosporine avec du jus de pamplemousse, car celui-ci interagit avec le système enzymatique du cytochrome P₄₅₀, entraînant une augmentation de la biodisponibilité du médicament.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

La posologie d'APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION figure ci-après à titre indicatif seulement. Le taux sanguin de cyclosporine doit être vérifié régulièrement; on peut le mesurer au moyen de la méthode de dosage radio-immunologique faisant appel à des anticorps monoclonaux. La surveillance systématique des concentrations sanguines de cyclosporine est également nécessaire lorsqu'un patient passe d'une préparation orale de cyclosporine à une autre. Le résultat permettra de déterminer la dose nécessaire à l'obtention de la concentration voulue chez le patient.

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

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

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

Posologie recommandée et modification posologique

Transplantation d'organes

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

Concentrations minimales recommandées		
Méthode de dosage radio-immunologique (RIA)	Sang (ng/mL)	Plasma/sérum (ng/mL)
Anticorps monoclonaux spécifiques ¹	De 100 à 400	De 50 à 200
Anticorps polyclonaux non spécifiques ²	De 150 à 1 500	De 50 à 300

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

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

Lorsqu'APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION est administré en association avec d'autres immunosuppresseurs (p. ex., avec des corticostéroïdes ou dans le cadre d'un protocole de polythérapie comprenant 3 ou 4 agents), on peut administrer des doses moins élevées (p. ex., de 3 à 6 mg/kg fractionnés en 2 prises à 12 heures d'intervalle titre de traitement initial).

Grefe de moelle osseuse

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

Il peut se révéler nécessaire d'augmenter la dose d'APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION ou de recourir à un traitement administré par voie intraveineuse en présence de troubles gastro-intestinaux nuisant à l'absorption du médicament. Chez certains patients, une réaction du greffon contre l'hôte (GVH) survient lorsque l'on cesse d'administrer la cyclosporine; toutefois, une reprise du traitement permet généralement de corriger la situation. Dans un cas semblable, une dose initiale de mise en charge de 10 à 12,5 mg/kg doit être administrée par voie orale; par la suite, on administrera quotidiennement par voie orale la dose d'entretien jugée satisfaisante avant l'interruption du traitement.

Pour traiter la maladie légère ou chronique résultant de la réaction du greffon contre l'hôte, on devrait recourir à de faibles doses d'APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION.

Indications autres que la transplantation

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

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

Psoriasis

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

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

Arrêt du traitement

On doit cesser le traitement lorsque les lésions psoriasiques ne répondent pas suffisamment au traitement après 6 semaines à une dose de 5,0 mg/kg/jour **ou lorsque la dose efficace est incompatible avec les directives sur l'innocuité énoncées ci-dessous à la rubrique intitulée *Surveillance des patients atteints de psoriasis*** (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). À mesure que les lésions cutanées s'atténuent, on doit diminuer mensuellement la dose par paliers mensuels de 0,5 à 1 mg/kg/jour.

Objectifs à long terme du traitement

En général, le psoriasis réapparaît lorsque l'on cesse d'administrer le traitement par la préparation modifiée de cyclosporine. Le traitement d'entretien a pour but d'optimiser le traitement et d'obtenir une amélioration durable. Il s'agit de maîtriser l'affection en administrant la dose d'APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION la plus faible possible afin d'éviter toute manifestation d'effets indésirables. L'élimination complète des lésions cutanées ne devrait pas toujours être le but recherché.

Dose d'entretien

Une fois la majorité des lésions disparues, le patient doit recevoir la dose efficace minimale en traitement d'entretien. **La posologie doit être ajustée en fonction des besoins du patient afin de parvenir à la dose efficace la plus faible possible**; cette dose ne doit pas dépasser 5,0 mg/kg/jour, selon la tolérance du patient.

Si l'affection du patient s'aggrave pendant le traitement d'entretien, la dose doit être augmentée suffisamment pour maîtriser le psoriasis **tout en demeurant compatible avec les directives sur l'innocuité** (c'est-à-dire qu'elle ne doit pas dépasser 5,0 mg/kg/jour). On peut ensuite tenter de diminuer la posologie afin de parvenir à la dose efficace la plus faible possible.

Les ajustements posologiques doivent être effectués conformément aux directives sur le déclenchement d'une rémission. Si aucune rechute ne s'est produite au bout de 6 mois, on doit tenter de cesser le traitement par APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION.

Surveillance des patients atteints de psoriasis

Comme APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION peut altérer la fonction rénale, on doit mesurer le taux de créatinine sérique toutes les 2 semaines pendant les 3 premiers mois du traitement. Par la suite, si le taux de créatinine demeure stable, les mesures doivent être effectuées tous les 2 mois chez les patients qui reçoivent une dose allant jusqu'à 2,5 mg/kg/jour et tous les mois chez ceux qui nécessitent une dose plus élevée. On doit diminuer la dose de 25 à 50 % lorsque le taux de créatinine sérique augmente de plus de 30 % par rapport aux valeurs de départ, même si ce taux se situe toujours dans les limites de la normale. Si, après 1 mois, la diminution de la dose ne permet pas d'obtenir les résultats escomptés, on doit cesser l'administration d'APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION.

Il est également recommandé de cesser l'administration d'APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION si l'hypertension qui se manifeste pendant le traitement par APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION ne peut être maîtrisée par un traitement approprié.

APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION étant un médicament immunosuppresseur, on doit procéder à un examen physique visant à déceler toute forme de tumeurs, particulièrement les tumeurs de la peau, de la muqueuse buccale et des principaux ganglions lymphatiques. Au début, cet examen doit être effectué au moins tous les 3 mois et toute lésion cutanée non caractéristique du psoriasis doit faire l'objet d'une biopsie. En cas d'affection maligne, on doit mettre fin au traitement par la cyclosporine et traiter l'affection comme il se doit.

Polyarthrite rhumatoïde

La dose recommandée pour les 6 premières semaines de traitement s'établit à 2,5 mg/kg/jour, administrée par voie orale en deux prises à 12 heures d'intervalle. Au besoin, la dose peut ensuite être augmentée graduellement jusqu'à un maximum de 5 mg/kg/jour, **suivant la tolérance du patient** (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Il faut parfois compter jusqu'à 12 semaines avant que le traitement par APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION soit pleinement efficace.

Dans le cas du traitement d'entretien, la dose doit être ajustée selon les besoins et la tolérance du patient, c'est-à-dire opter pour la plus faible dose efficace.

APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION peut être administré en association avec une faible dose d'un corticostéroïde et (ou) d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Surveillance des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde

Comme la cyclosporine peut altérer la fonction rénale, on doit mesurer le taux de créatinine sérique au moins deux fois avant le début du traitement afin d'obtenir une valeur de départ fiable, puis toutes les 2 semaines pendant les 3 premiers mois du traitement. Par la suite, si le taux de créatinine demeure stable, les mesures peuvent être effectuées toutes les 4 semaines. Il est nécessaire de procéder à des vérifications plus fréquentes dans le cas où la dose d'APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION est augmentée, à l'instauration d'un traitement concomitant par un anti-inflammatoire non stéroïdien ou lorsque la posologie de l'anti-inflammatoire est augmentée. Les mêmes précautions s'appliquent lorsque le patient commence à prendre un médicament connu pour augmenter les concentrations sanguines de la cyclosporine.

Ajustement de la dose fondée sur le taux de créatinine : Si le taux de créatinine sérique dépasse de plus de 30 % les valeurs de départ à plus d'une reprise, il faut diminuer la posologie d'APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION. Si le taux de créatinine dépasse de plus de 50 % les valeurs de départ, il faut obligatoirement diminuer la posologie de 50 %. Ces recommandations s'appliquent même si le taux de créatinine du patient se situe toujours dans les limites de la normale. Si, après 1 mois, la réduction de la dose ne permet pas de diminuer le taux de créatinine, on doit cesser l'administration d'APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION.

Syndrome néphrotique

Ajustement de la dose pour le déclenchement d'une rémission

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

- 3,5 mg/kg/jour chez les adultes

- 4,2 mg/kg/jour chez les enfants

La dose doit être ajustée en fonction du déclenchement d'une rémission et de la fonction rénale. L'association d'APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION et d'une faible dose d'un corticostéroïde administrée par voie orale est recommandée si l'effet d'APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION n'est pas satisfaisant, particulièrement chez les patients corticorésistants.

Arrêt du traitement

On doit cesser le traitement par APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION si aucune amélioration n'est observée après trois mois.

Dose d'entretien

La dose doit être adaptée aux besoins du patient en tenant compte de l'efficacité (protéinurie) et de l'innocuité (principalement le taux de créatinine sérique), mais elle ne doit pas dépasser 5 mg/kg par jour chez l'adulte et 6 mg/kg par jour chez l'enfant, selon la tolérance du patient.

Surveillance des patients atteints du syndrome néphrotique

Dans le cas du traitement d'entretien, on doit diminuer progressivement la posologie afin de parvenir à la dose efficace la plus faible possible.

Comme la cyclosporine peut altérer la fonction rénale, il est nécessaire d'évaluer fréquemment celle-ci et, si le taux de créatinine sérique dépasse de plus de 30 % les valeurs de départ à plus d'une reprise, la posologie d'APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION doit être réduite de 25 à 50 %.

Chez certains patients, il peut être difficile de déceler un dysfonctionnement rénal attribuable à la cyclosporine à cause de modifications de la fonction rénale associées au syndrome néphrotique. On doit envisager de procéder à une biopsie rénale chez les patients atteints de néphropathie à lésion glomérulaire minime corticodépendante qui sont traités par APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION depuis plus d'un an.

La surveillance périodique des concentrations minimales de cyclosporine est recommandée.

Mode d'administration

Administration par voie orale

APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION doit être dilué de préférence dans du jus d'orange ou de pomme. En raison d'une interférence possible avec le système enzymatique du cytochrome P₄₅₀, le jus de pamplemousse ne doit pas être employé comme diluant. On doit bien agiter la solution juste avant de l'administrer. Si le patient le désire, il peut diluer la solution dans d'autres liquides, par exemple une boisson gazeuse.

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

SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné du médicament, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

L'expérience sur le surdosage aigu de cyclosporine est limitée. Des doses orales de cyclosporine pouvant atteindre 10 g (environ 150 mg/kg) ont été tolérées en ayant des effets cliniques relativement mineurs comme les vomissements, la somnolence, les céphalées, la tachycardie, l'hyperesthésie des mains et des pieds, des bouffées vasomotrices au visage, une sensibilité et un saignement aux gencives, et une sensation d'augmentation du volume de l'abdomen. Bien que des taux élevés puissent causer une hépatotoxicité et une néphrotoxicité passagères, aucune séquelle résiduelle permanente ou chronique, n'a été signalée. Cependant, on a rapporté des symptômes graves d'intoxication à la suite d'un surdosage accidentel de cyclosporine par voie parentérale chez les nouveau-nés prématurés.

En cas de surdosage, il faut surveiller le patient pour vérifier si des signes de toxicité sont présents, et administrer des mesures de soutien standard au besoin. La cyclosporine ne peut être éliminée efficacement par dialyse ou par hémoperfusion sur charbon activé.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La cyclosporine est un immunosuppresseur puissant doté d'une marge thérapeutique étroite qui, chez l'humain, s'est révélé efficace pour prolonger la survie des greffes allogéniques.

APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION (préparation modifiée de cyclosporine) contient de la cyclosporine sous forme de micro-émulsion. La préparation modifiée de cyclosporine offre un profil d'absorption plus complet et plus constant et est moins influencée par la consommation concomitante d'aliments et le rythme diurne que la préparation classique commercialisée antérieurement (capsules et solution orale). Ces propriétés se traduisent par une moins grande variabilité intra-individuelle, et parfois inter-individuelle, de la pharmacocinétique de la cyclosporine, de même que par une corrélation plus forte entre la concentration minimale et l'exposition totale au médicament (ASC_{β}); ce faisant, elles permettent d'obtenir plus précisément le degré d'immunosuppression recherché.

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

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

La cyclosporine subit une importante biotransformation qui donne environ 15 métabolites. Il n'existe aucune voie métabolique dominante. L'élimination s'effectue principalement par voie biliaire et seulement 6 % de la dose administrée par voie orale se retrouve dans l'urine. Seulement 0,1 % de la dose est excrétée inchangée dans l'urine. La distribution de la cyclosporine semble correspondre à un modèle multicompartimental dans lequel l'administration continue peut finir par entraîner une saturation du compartiment périphérique.

La demi-vie de la cyclosporine est d'environ 18 heures (fourchette de 7,7 à 26,9 heures). Cependant, on observe une grande variabilité des données sur la demi-vie terminale de la

cyclosporine selon la méthode de dosage utilisée et la population cible. Par exemple, la demi-vie terminale variait de 6,3 heures chez des volontaires en santé à 20,4 heures chez des patients atteints d'une hépatopathie grave.

L'intervalle thérapeutique recommandé pour obtenir les concentrations minimales de cyclosporine après 12 heures (C_0) dans le sang entier qui semblent réduire au minimum les effets secondaires et les épisodes de rejet se situe entre 100 et 400 ng/mL, comme a permis de l'établir la méthode de dosage radio-immunologique faisant appel à des anticorps monoclonaux spécifiques (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Cependant, on a signalé que la surveillance de l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps pendant les 4 premières heures (ASC_{0-4}) suivant l'administration du médicament pouvait être un indicateur plus précis de l'immunosuppression optimale produite par la cyclosporine que la surveillance des concentrations minimales (C_0) de cyclosporine, ce qui permet de réduire au minimum le risque de rejet, de néphropathie, de neurotoxicité, d'hépatopathie et de diminution des concentrations de créatinine sérique.

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

Pharmacodynamique

Comme la cyclosporine inhibe fortement les réactions immunitaires à médiation cellulaire, il prévient très efficacement le rejet de l'allogreffe. Cependant, l'inhibition de l'activation primaire des lymphocytes T auxiliaires et inducteurs par la suppression de la production d'interleukine-2 n'est peut-être qu'un des nombreux mécanismes qui contribuent à l'effet immunosuppresseur.

Pharmacocinétique

Absorption :

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

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

Distribution :

Administrée par voie intraveineuse (i.v.), la préparation classique de cyclosporine se distribue selon un modèle pharmacocinétique multicompartimental. Sa demi-vie initiale de distribution rapide est de 0,10 heure, et elle est suivie d'une deuxième demi-vie de distribution plus lente de 1,1 heure. L'administration continue du médicament peut finir par entraîner une saturation du compartiment périphérique. Sur le plan clinique, ce phénomène se traduit à long terme par une diminution de la posologie nécessaire pour maintenir un taux de cyclosporine constant.

Dans le sang, la cyclosporine est fortement liée aux érythrocytes et aux lipoprotéines plasmatiques. Cependant, aucun des métabolites de la cyclosporine n'est aussi lié aux lipoprotéines plasmatiques que la cyclosporine elle-même. La distribution relative de la cyclosporine dans le sang s'effectue en fonction de la concentration du médicament, de l'hématocrite, de la température et de la concentration des lipoprotéines. À une concentration sanguine de 500 mg/mL, 58 % du médicament est associé aux érythrocytes, 4 % aux granulocytes et 5 % aux lymphocytes, les 33 % restants étant distribués dans le plasma. Les concentrations plasmatiques de cyclosporine augmentent de façon linéaire jusqu'à des concentrations dans le sang entier pouvant atteindre 1 000 ng/mL. À des concentrations supérieures, la distribution de la cyclosporine dans le sang et le plasma n'est plus linéaire. À des concentrations supérieures à 500 ng/mL, les cellules sanguines paraissent saturées de cyclosporine. À des concentrations dépassant 500 ng/mL, on observe une brusque diminution de la fraction de cyclosporine absorbée par les érythrocytes ainsi qu'une augmentation correspondante de la fraction plasmatique du médicament.

Chez les greffés, un hématocrite faible (attribuable à une affection chronique ou à une perte sanguine peropératoire) influe sur la distribution de cyclosporine dans le sang et le plasma, ce qui entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques du médicament. Cet effet est lié à la température.

Dans le plasma, plus de 80 % de la cyclosporine est liée aux lipoprotéines. Les principales lipoprotéines en cause sont les lipoprotéines de haute densité (HDL) et les lipoprotéines de basse densité (LDL) qui se lient à plus de 80 % de la cyclosporine dans le plasma. La liaison de la cyclosporine aux protéines plasmatiques n'est pas liée à sa concentration lorsque celle-ci se situe entre 20 et 20×10^3 ng/mL. Cependant, la liaison est fortement influencée par la température, environ 70 % du médicament étant lié à 4 °C, 93 % à 20 °C et 98 % à 37 °C.

Lorsque la température diminue de 37 à 21 °C, environ 50 % de la cyclosporine passe du plasma aux globules rouges, où elle se lie à l'hémoglobine. Ce processus est réversible lorsqu'on rétablit la température à 37 °C pendant 2 heures.

La cyclosporine étant lipophile, c'est dans les tissus adipeux qu'on retrouve la concentration la plus élevée de médicament. La cyclosporine s'accumule également dans le foie, le pancréas, les poumons, les reins, les glandes surrénales, la rate et les ganglions lymphatiques. On trouve de très faibles concentrations dans les tissus cérébraux et le liquide céphalo-rachidien, ce qui laisse croire que la cyclosporine ne traverse pas facilement la barrière hémato-encéphalique. L'importante distribution de la cyclosporine dans les tissus correspond à l'important volume de distribution apparent (de 3,5 à 9 litres/kg) et elle résulte de la forte liposolubilité de la substance et de sa capacité à pénétrer facilement les membranes biologiques.

Métabolisme :

La cyclosporine est métabolisée principalement par les multiples formes du cytochrome P₄₅₀ de la monooxygénase hépatique. Le médicament inchangé et ses métabolites sont excrétés dans la bile. Sur les 17 métabolites de la cyclosporine dont on soupçonne l'existence, 9 ont été isolés et identifiés. Tous les métabolites identifiés possèdent la structure cyclique intacte d'oligopeptides

du médicament mère. Les modifications structurales qui se produisent durant le métabolisme comprennent une monohydroxylation et une dihydroxylation ainsi qu'une N-déméthylation, principalement des N-méthyl-leucines. La clairance et la demi-vie de la cyclosporine varient considérablement d'un patient à l'autre et elles semblent influencées par le type de transplantation subie, l'âge du patient, le stade de la maladie et l'administration concomitante d'un autre médicament.

Comme la cyclosporine est éliminée principalement par métabolisme hépatique, sa clairance est altérée chez les patients atteints d'hépatopathie et chez les greffés hépatiques au début de la phase postopératoire. Compte tenu de leur poids corporel, les enfants semblent éliminer le médicament plus rapidement que les adultes. Par conséquent, les enfants peuvent nécessiter des doses de cyclosporine plus fréquentes et plus élevées pour atteindre les concentrations sanguines thérapeutiques. Le métabolisme de la cyclosporine est également influencé de façon importante par les modifications de l'activité du système de métabolisation hépatique des médicaments. Par exemple, l'induction du système enzymatique du cytochrome P₄₅₀ par les barbituriques, la phénytoïne et la rifampicine accélère de façon marquée l'élimination de la cyclosporine, ce qui peut entraîner une immunosuppression insuffisante et un épisode de rejet aigu. Par contre, le kétoconazole augmente le taux de cyclosporine en inhibant le métabolisme de celle-ci et (ou) son transport actif dans la bile. On observe une interaction semblable dans le cas de l'érythromycine.

L'administration de doses élevées de méthylprednisolone (contre les épisodes de rejet aigu) et la corticothérapie prolongée peuvent également influencer sur la pharmacocinétique de la cyclosporine.

Excrétion :

La bile constitue la principale voie d'élimination de la cyclosporine. Moins de 1 % de la dose administrée est excrétée inchangée dans la bile. Le dosage radio-immunologique indique que plus de 44 % de la dose de cyclosporine se retrouve dans la bile sous forme de métabolites.

La recirculation entérohépatique du médicament mère est donc très faible. L'altération de la fonction hépatique peut diminuer la clairance totale de ce dernier et (ou) de ses métabolites. L'excrétion rénale constitue une voie d'élimination peu importante, seulement 6 % de la dose administrée par voie orale étant éliminée dans l'urine. Seulement 0,1 % de la dose est excrétée sous forme inchangée.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Au cours d'une étude réalisée chez des patients atteints d'insuffisance rénale terminale, des pics plasmatiques moyens de 1 800 ng/mL (plage de 1 536 à 2 331 ng/mL) ont été mesurés après une perfusion intraveineuse dosée à 3,5 mg/kg administrée sur une période de 4 heures. Le volume de distribution (V_{dss}) moyen s'est établi à 3,49 L/kg, tandis que la clairance systémique était de 0,369 L/h/kg, soit environ les deux tiers de la clairance systémique moyenne (0,56 L/h/kg) observée chez les patients dont les reins fonctionnent normalement.

Insuffisance hépatique

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

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

La cyclosporine en solution buvable doit être administrée dans les deux mois suivant l'ouverture de son contenant.

APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION (cyclosporine en solution buvable USP) doit être conservé et distribué dans son contenant original. Conserver la solution à une température comprise entre 15 °C et 30 °C. Il est toutefois préférable de ne pas la garder pendant de longues périodes à une température inférieure à 20 °C, car elle contient des ingrédients huileux d'origine naturelle qui ont tendance à se solidifier à basse température. Ne pas réfrigérer et conserver à l'abri du gel.

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

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION (cyclosporine en solution buvable USP) est disponible en flacon de 50 mL contenant 100 mg de cyclosporine pour micro-émulsion par millilitre dissoute dans un excipient. Le médicament est accompagné d'une seringue graduée.

Composition

APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION (cyclosporine en solution buvable USP) contient 100 mg de cyclosporine USP ainsi que les ingrédients inactifs suivants : alcool benzylique (4,73 %), huile de ricin hydrogénée polyoxyl 40, monoglycéride acétylé, polyéthylèneglycol 200, et polysorbate 80.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Cyclosporine (USAN)
Cyclosporine (DCI)
(Cyclosporine A)

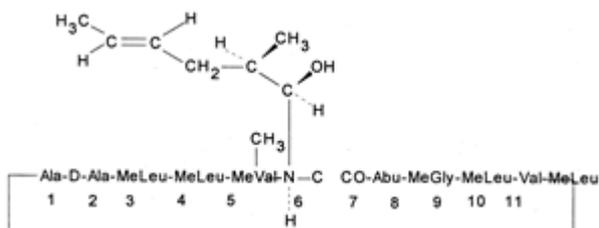
Nom chimique :

- 1) Cyclo[[*(E)*-(2*S*,3*R*,4*R*)-3-hydroxy-4-méthyl-2-(méthylamino)-6-octénoyl]-L-2-amino-buteryl-*N*-méthylglycyl-*N*-méthyl-L-leucyl-L-valyl-*N*-méthyl-L-leucyl-L-alanyl-D-alanyl-*N*-méthyl-L-leucyl-*N*-méthyl-L-leucyl-*N*-méthyl-L-valyl];
- 2) [R-[R*,R*-(*E*)]]-Cyclic(L-alanyl-D-alanyl-*N*-méthyl-L-leucyl-*N*-méthyl-L-leucyl-*N*-méthyl-L-valyl-3-hydroxy-*N*,4-diméthyl-L-2-amino-6-octénoyl-L- α -aminobutyryl-*N*-méthylglycyl-*N*-méthyl-L-leucyl-L-valyl-*N*-méthyl-L-leucyl).

Formule moléculaire : C₆₂H₁₁₁N₁₁O₁₂

Masse moléculaire : 1202,64 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description : La cyclosporine est un métabolite extrait du champignon, *Tolypocladium inflatum gams*. Elle se présente sous la forme d'une fine poudre cristalline blanche ou blanc cassé et elle a une légère odeur caractéristique.

Solubilité :

Eau	0,04 mg/g
Acétone	> 50 mg/g
Chloroforme	> 100 mg/g
Acétonitrile	> 100 mg/g
Benzène	> 100 mg/g
Méthanol	> 100 mg/g
Éther diisopropylique	> 20 mg/g
Acétate d'éthyle	> 100 mg/g
Cyclohexane	17 mg/g

n-hexane	5,5 mg/g
Alcool isopropylique	> 100 mg/g
Éthanol	> 100 mg/g

Point de fusion : de 148 à 151 °C

ESSAIS CLINIQUES

Biodisponibilité comparative

Deux études de biodisponibilité comparative ont été réalisées, une chez des sujets à jeun et l'autre chez des sujets non à jeun. Les études à répartition aléatoire, à double insu, de type croisé avec inversion de traitement ont été menées auprès de volontaires adultes, de sexe masculin, en bonne santé, pour évaluer la biodisponibilité relative d'une dose unique de 200 mg administrée par voie orale d'APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION de 100 mg/mL, fabriqué par Apotex Inc. et de Neoral® Solution orale de 100 mg/mL, fabriquée par Novartis Pharma. Les paramètres pharmacocinétiques moyens de ces sujets sont résumés dans les tableaux suivants :

ÉTUDE À JEUN (sans aliment)			
Tableau récapitulatif des données comparatives sur la biodisponibilité de la cyclosporine (dose : 200 mg) D'après des données mesurées de cyclosporine totale dans le sang			
Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)		Rapport des moyennes géométriques (%)
	APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION	Neoral®†	
ASC _T (mcg.h/mL)	3 450,27 3 576,8 (28,2)	3 499,64 3 586,8 (24,0)	98,6
ASC ₁ (mcg.h/mL)	3 576,30 3 704,0 (27,8)	3 610,05 3 697,8 (23,7)	99,1
C _{max} (mcg/mL)	986,745 1 019,63 (27,6)	1 004,098 1 046,08 (30,9)	98,3
T _{max} * (h)	1,208 (23,4)	1,250 (31,8)	--
T ₂ * (h)	7,121 (31,6)	6,653 (24,5)	--

* Moyenne arithmétique seulement (CV %).

† Neoral® est fabriqué par Novartis Pharma et a été acheté au Canada.

ÉTUDE NON À JEUN (avec ingestion d'aliments)			
Tableau récapitulatif des données comparatives sur la biodisponibilité de la cyclosporine (dose : 200 mg) D'après des données mesurées de cyclosporine totale dans le sang			
Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)		Rapport des moyennes géométriques (%)
	APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION	Neoral®†	
ASC _T (mcg.h/mL)	2 670,27 2 846,2 (38,8)	2 706,94 2 821,6 (30,1)	98,6
ASC ₁ (mcg.h/mL)	2 770,46 2 965,1 (40,1)	2 864,33 2 990,4 (30,5)	98,6
C _{max} (mcg/mL)	486,704 513,34 (33,7)	518,248 544,04 (32,2)	93,9
T _{max} * (h)	1,875 (27,5)	1,625 (30,3)	--
T ₂ * (h)	6,391 (33,5)	7,638 (53,9)	--

* Moyenne arithmétique seulement (CV %).

† Neoral® est fabriqué par Novartis Pharma et a été acheté au Canada.

Patients greffés

Transplantation d'organe solide

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

Les essais cliniques sont présentés dans les tableaux 1 à 5 ci-dessous.

Transplantation de rein et de pancréas

Le tableau 1 comprend les études cliniques qui portaient essentiellement sur des patients greffés du rein, tandis que le tableau 2 présente les études cliniques réalisées uniquement chez des patients ayant subi une greffe de rein. Des patients greffés du pancréas figurent également au tableau 1. Les études décrites dans ces deux tableaux confirment que la cyclosporine, utilisée en association avec des corticostéroïdes, constitue un traitement efficace dans la transplantation rénale. La survie à 1 an du greffon était significativement améliorée chez les patients traités par la cyclosporine comparativement au traitement témoin.

Tableau 1 Transplantation d'organe solide – études cliniques européennes et étude clinique australienne

N° d'étude/Pays	Caractéristiques de l'étude	Organe (N)	Survie à 1 an du greffon CsA/témoin (%)	Survie à 1 an du patient CsA/témoin
Étude 1 Cambridge, R.-U.	Unicentrique CsA vs Groupe témoin historique AZA+CS	Rein (63) Foie (7) Pancréas (10) <i>Incluant</i> <i>Rein/pancréas (7)</i> <i>Rein/foie (1)</i> <i>Pancréas/foie (1)</i>	70/55 %	77/n.r.
Étude 2 Australie	Unicentrique, avec répartition aléatoire CsA vs AZA+CS+ALG	Rein (29 au total; 14 sous cyclosporine)	78/73	78/92
Étude 3 Essai multicentrique européen	Multicentrique, avec répartition aléatoire CsA vs AZA+Pred	Rein (232 au total; 117 sous cyclosporine)	73-53	98/94
Étude 4 Suède	Unicentrique CsA (4 patients) CsA + Pred (16) vs Groupe témoin historique	Rein (20)	55-49	68/72
Étude 5 Finlande	Multicentrique CsA vs AZA+MP vs CsA IV+ MP	Rein (9) (32) (32)	67 (CsA)- 77(CsA+MP)/73	90(dans les 2 groupes) /87

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

n.r. : données non récupérables

Tableau 2 Transplantation d'organe solide – études cliniques nord-américaines

N° d'étude/Pays	Caractéristiques de l'étude	Organe (N)	Survie à 1 an du greffon CsA/témoin (%)	Survie à 1 an du patient CsA/témoin
Étude 2 États-Unis	Groupe I : CsA _a + DCT Groupe II : CsA _b Groupe III : CsA _c Tous les patients ont reçu des CS	Rein Groupe I : 12 Groupe II : 20 Groupe III : 34	76/53	86/83
Étude 5 États-Unis	CsA + Pred faible dose vs AZA+ ATG	Rein (98 au total; 47 sous CsA)	86/82	94/100
Étude 7 États-Unis	CsA + CS+ diurétiques vs AZA+ CS+ diurétiques	Rein (27 au total; 14 sous CsA)	71/66*	100/93
Étude 15 États-Unis	Ouverte, avec répartition aléatoire CsA + Pred vs AZA + Pred	Rein (41 au total; 21 sous CsA)	90/53	100/100
Étude canadienne multicentrique	Répartition aléatoire, CsA vs AZA + CS	Rein (209; 103 sous CsA)	80/64	87/86*

*** Statistiquement significative**

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

En plus des études cliniques ci-dessus menées chez des patients ayant subi une greffe de rein, deux études ont été réalisées dans le but d'évaluer l'innocuité et la tolérabilité de la préparation modifiée de cyclosporine. Ces deux études (tableau 3) dans lesquelles la préparation classique de cyclosporine a été convertie à la préparation modifiée en vertu de protocoles 1:1 ont démontré, à partir d'une concentration minimale à l'équilibre stable, que l'administration de doses de la préparation modifiée de cyclosporine comparables à la préparation classique produisait des valeurs de la C_{max} et de l'ASC plus élevées que celles obtenues avec la préparation classique.

Tableau 3 Études sur l'innocuité et la tolérabilité dans la transplantation rénale

N° d'étude	Titre, plan d'étude	Nombre de patients
------------	---------------------	--------------------

OLM 102	Étude multicentrique comparative à double insu, avec répartition aléatoire et groupes parallèles sur l'innocuité et la tolérabilité de SIM (préparation modifiée de cyclosporine) chez des receveurs de greffe rénale ayant un état STABLE après le passage de SIM à SIM (préparation modifiée de cyclosporine) dans un rapport 1:1, comparativement aux patients demeurés sous SIM. Profil pharmacocinétique	Total : 466 patients (dont 373 sont passés à SIM [préparation modifiée de cyclosporine]) 45 patients
OLM 103	Étude comparative à double insu avec répartition aléatoire sur l'innocuité et la tolérabilité de SIM NEORALMD dans la transplantation rénale DE NOVO.	Total : 86 patients (dont 45 sont passés à SIM [préparation modifiée de cyclosporine])

SIM : préparation classique de cyclosporine; SIM (préparation modifiée de cyclosporine) : préparation classique et préparation modifiée de cyclosporine.

Transplantation de foie

Les études cliniques menées dans la transplantation de foie (voir le tableau 4) ont démontré que le taux de survie à 1 an des patients était plus élevé dans le groupe cyclosporine que dans le groupe témoin historique, dans lequel les sujets avaient reçu les anciens schémas immunosuppresseurs.

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

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

Tableau 4 Études sur la transplantation d'organe solide – foie

N° d'étude Pays	Plan d'étude	Organe (N)	Survie du patient/ du greffon
Étude 4 États-Unis	Un seul groupe de traitement CsA + CS vs Groupe témoin historique Avec DCT	Foie (14)	71 % (CsA) 32 % (groupe témoin historique)
Étude 14 États-Unis	Un seul groupe de traitement CsA + CS vs Groupe témoin historique	Foie 26 (17 adultes, 9 enfants)	64 % vs 32 % (groupe témoin historique)

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

Transplantation de cœur et de cœur-poumon

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

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

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

Les résultats des essais cliniques réalisés chez des patients ayant subi une transplantation de cœur et de cœur-poumon sont résumés au tableau 5 ci-dessous.

Tableau 5 Études dans la transplantation d'organe solide – cœur et cœur-poumon

N° d'étude Pays	Plan d'étude	Organe (N)	Survie du patient à 1 an (%)
Étude 9 États-Unis	CsA + Pred + ATG vs Groupe témoin historique (AZA + CS + ATG)	Cœur (28)	76 % vs 62 %
		Cœur-poumon (6)	67 %
Étude 99 États-Unis	Pilote CsA + Pred	Cœur (12)	67 %

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

Transplantation de moelle osseuse

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

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

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

Patients non greffés

Syndrome néphrotique

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

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

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

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

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

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

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

Polyarthrite rhumatoïde

L'efficacité de la préparation modifiée de cyclosporine dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) grave a été évaluée dans le cadre de 5 études cliniques auxquelles ont pris part au total 728 patients traités par la cyclosporine et 273 patients sous placebo.

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

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

Pour l'étude 652, on a recruté 250 patients atteints de PR évolutive impliquant plus de six articulations actives douloureuses ou sensibles, chez qui au moins un traitement par un médicament majeur contre la PR avait échoué. Les patients ont été répartis au hasard selon un rapport 3:3:2 dans l'un des trois groupes suivants : (1) cyclosporine dosée à 1,5 à 5 mg/kg/jour, (2) cyclosporine dosée à 2,5 à 5 mg/kg/jour, et (3) placebo. La durée du traitement était de 16 semaines. La dose moyenne de cyclosporine utilisée dans le groupe 2 à la dernière visite était de 2,92 mg/kg/jour (Figure 1).

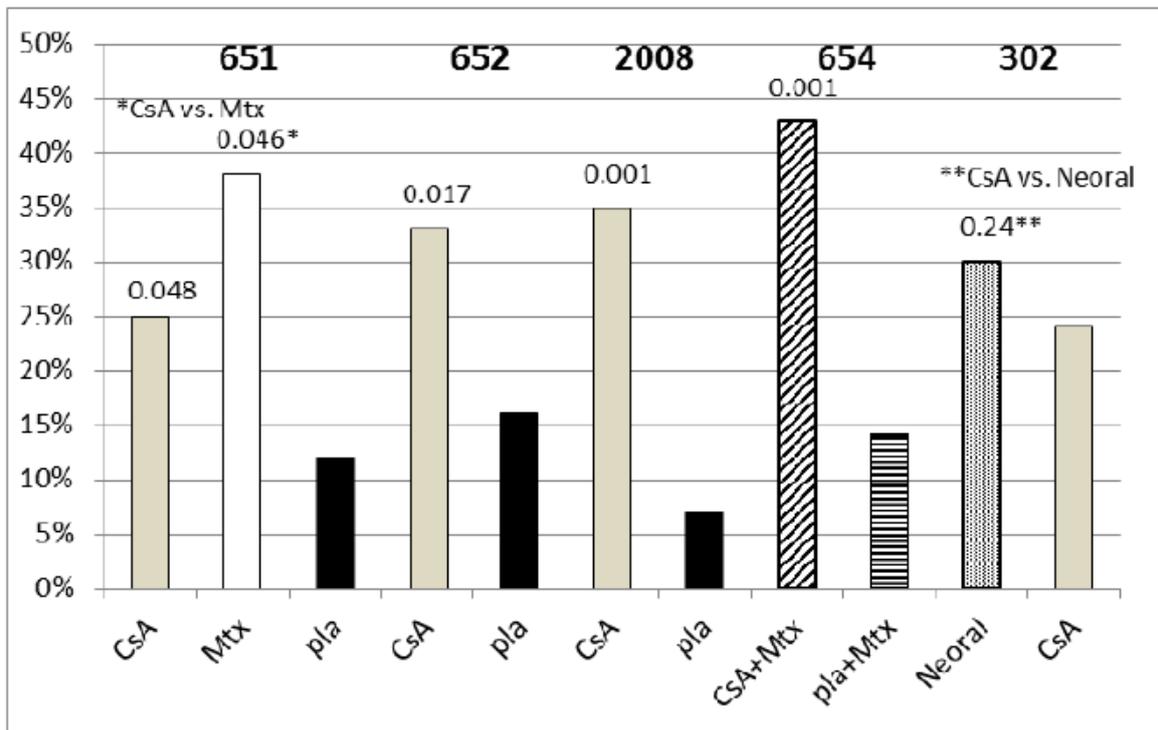
L'étude 2008 réunissait 144 patients atteints de PR évolutive impliquant plus de six articulations actives, chez qui des traitements par l'aspirine et les sels d'or ou la pénicillamine avaient échoué. Les patients ont été répartis au hasard dans l'un des deux groupes de traitement suivants : (1) cyclosporine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

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

L'étude 302 portait sur 299 patients atteints de PR évolutive grave, parmi lesquels 99 % n'avaient pas répondu ou avaient manifesté une intolérance à au moins un traitement par un médicament majeur contre la PR. Les patients ont été répartis au hasard dans l'un des deux groupes de traitement suivants : (1) la préparation modifiée de cyclosporine et (2) la cyclosporine. Chaque groupe recevait au départ une dose de 2,5 mg/kg/jour; par la suite, la dose était augmentée après

4 semaines en cas d'inefficacité par paliers de 0,5 mg/kg/jour jusqu'à concurrence de 5 mg/kg/jour, et pouvait être diminuée à n'importe quel moment en cas de toxicité. La durée du traitement était de 24 semaines. La dose moyenne de cyclosporine utilisée à la dernière visite était de 2,91 mg/kg/jour (plage de 0,72 à 5,17 mg/kg/jour) pour la préparation modifiée de cyclosporine et de 3,27 mg/kg/jour (plage de 0,73 à 5,68) pour la cyclosporine (Figure 1).

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



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

Psoriasis

L'efficacité de la cyclosporine a été démontrée chez 1 270 patients atteints de psoriasis grave ayant pris part à l'une de 13 études cliniques. Trois principaux essais comparatifs avec placebo ont été menés à double insu auprès de 296 patients au total, dont 199 ont été traités par la cyclosporine et 97 ont reçu le placebo, au cours d'une période de traitement allant de 12 à 16 semaines (études US299, US501 et US502); des études comparatives avec placebo de plus petite envergure, menées auprès de 105 patients au total, dont 53 ont été traités par la cyclosporine et 52 ont reçu le placebo (études OL8002, OL8003, OL8006 et CyA40) ont appuyé l'utilisation de courte durée. Deux plus vastes études (études OL8013 et OL8014) réunissant au total 405 patients, dont 192 ont été traités par la cyclosporine et 38, par l'étrétinate, ont fourni de l'information sur l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité de longue durée de différentes doses de cyclosporine. Les deux préparations de cyclosporine ont fait l'objet d'une comparaison directe dans le cadre d'une étude multicentrique à double insu avec répartition aléatoire réunissant 309 patients (étude OLP302), laquelle a été appuyée par une étude pharmacocinétique portant sur 39 patients (étude N101) et par une étude expérimentale (étude OL8095) dans laquelle la préparation en micro-émulsion a été administrée de façon intermittente à 41 patients.

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

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

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

La cyclosporine inhibe fortement l'immunité à médiation cellulaire et est, par conséquent, très efficace pour prévenir le rejet de greffe allogénique. Toutefois, le blocage de l'activation primaire des lymphocytes T auxiliaires-inducteurs par l'inhibition de la production d'IL-2 n'est peut-être qu'un des divers mécanismes qui contribue à la création d'un effet immunosuppresseur.

Hématopoïèse

Toutes les données expérimentales disponibles montrent que, contrairement aux agents cytostatiques, l'immunosuppression produite par la cyclosporine ne modifie ni le nombre ni la prolifération des cellules souches hématopoïétiques et elle ne touche pas l'activité des leucocytes non lymphocytaires.

Hypersensibilité

Dans le cadre d'expériences réalisées chez le rat Lewis, la cyclosporine n'a montré aucun effet sur les réactions d'hypersensibilité immédiate, médiées par les mastocytes, ou sur les réactions cutanées de type Arthus caractérisées par la formation d'un complexe immun et l'infiltration granulocytaire. La cyclosporine a toutefois inhibé les réactions d'hypersensibilité retardée (réponse médiée par les lymphocytes T) avec une diminution marquée de l'infiltration des cellules mononucléées. Cette suppression de la réaction d'hypersensibilité retardée est liée à la dose et est provoquée par l'inhibition de la libération du facteur chimiotactique pour les lymphocytes (LDCT), du facteur d'inhibition de la migration des macrophages (MIF), du facteur d'activation des macrophages (MAF) et de l'interféron gamma (INF γ).

Immunité humorale

En général, la cyclosporine semble supprimer la production d'anticorps (IgM, IgG) contre les antigènes thymodépendants et la réaction proliférative des cultures de lymphocytes B aux mitogènes thymodépendants comme le mitogène de la phytolaque (PWM). Il est possible que l'inhibition de ces réactions se produise par l'intermédiaire de l'inhibition de la fonction cellulaire

des lymphocytes T auxiliaires, bien que la suppression par la cyclosporine de la réaction des lymphocytes B amygdaliens humains contre le PWM soit résistante à l'ajout exogène de facteurs de croissance (IL-1, IL-2, BCGF) seuls ou en association.

Par contre, la cyclosporine semble avoir peu ou pas d'effet sur l'immunité humorale ou sur la prolifération des antigènes ou des mitogènes thymo-indépendants. Par exemple, la prolifération des lymphocytes B humains ou murins en cultures contre les lipopolysaccharides (LPS), activateurs thymo-indépendants ou la souche B95-8 du virus Epstein Barr n'est pas touchée par une préexposition à la cyclosporine. Toutefois, dans les modèles murins et humains, il peut exister un élément sensible à la cyclosporine dans la réponse des lymphocytes B en culture à certains activateurs thymo-indépendants. L'activation des lymphocytes B murins par l'anticorps anti-Ig anti- μ , lequel imiterait les premières étapes de la stimulation antigénique des lymphocytes B, risque fortement d'être inhibée par la cyclosporine. De la même façon, bien que l'activateur thymo-indépendant anti- μ ne soit pas mitogène pour les lymphocytes de la souche de souris CBA/N ou pour les lymphocytes B humains, l'association de l'anti- μ et de LPS (pour les lymphocytes murins CBA/N) ou d'anti- μ et de BCGF (pour les lymphocytes humains) entraîne une forte prolifération qui est totalement inhibée par l'ajout de cyclosporine. Par conséquent, la cyclosporine peut, dans certaines circonstances, inhiber une étape primaire précoce thymo-indépendante pendant laquelle les lymphocytes B sont activés pour entrer dans la phase G₁ du cycle cellulaire.

Immunité à médiation cellulaire

Inhibition de l'activation des lymphocytes T

La cyclosporine supprime entièrement la réponse lymphoproliférative des cultures de lymphocytes T de souris, d'humain et de cobaye à une stimulation mitogène avec la concanavaleine A (ConA) et à la phyohémagglutinine (PHA). Selon le mitogène et la source de lymphocytes utilisée, la concentration produisant une inhibition de 50 % peut varier de 2 à 200 ng/mL, mais la cyclosporine doit toujours être ajoutée au début de la culture ou peut de temps après, afin qu'elle puisse exercer son action inhibitrice. La cyclosporine inhibe également la prolifération et l'induction des lymphocytes T cytotoxiques (CTL) dans les réactions lymphocytaires mixtes allogéniques et syngéniques chez la souris, le cobaye et l'humain. Les doses de cyclosporine nécessaires pour produire une inhibition sont comparables aux concentrations obtenues *in vivo* avec les schémas posologiques utilisés pour l'immunosuppression clinique (>100 ng/mL).

Pratiquement toutes les études sur la prolifération de lymphocytes T après une stimulation mitogène et sur l'activation des CTL au cours d'une MLR primaire montrent que la cyclosporine a un effet inhibiteur important sur la production d'IL-2. La diminution de la production d'IL-2 se produit également au cours des réactions secondaires avec des lymphocytes présensibilisés. L'incapacité de l'IL-2 exogène à rétablir l'activité des CTL inhibée par la cyclosporine dans une MLR allogénique humaine ou la réaction proliférative primaire des lymphocytes T inhibée par la cyclosporine dans une MLR allogénique chez le cobaye révèle que, dans ces systèmes, la cyclosporine pourrait empêcher le précurseur des CTL (pCTL) d'acquérir une réactivité fonctionnelle à l'IL-2. Bien que la cyclosporine n'inhibe pas l'expression du récepteur IL-2 (antigène TAC) sur les lymphocytes humains stimulés par de la ConA ou de la PHA, elle inhibe l'expression de l'antigène TAC dans les cultures de lymphocytes MLR allogéniques humains et de lymphocytes murins stimulés par la ConA.

La cyclosporine inhibe également la production de nombreuses cytokines autres que la lymphokine IL-2. La cyclosporine inhibe la production de la cytokine IL-1 dérivée des monocytes par une action indirecte évidente sur les lymphocytes T auxiliaires OKT₄⁺. La production d'IL-1

et de la lymphokine IL-3 est inhibée après un traitement par la cyclosporine chez des rats ayant reçu une greffe cardiaque allogénique. La production du facteur chimiotactique pour les lymphocytes (LDCT) et des médiateurs solubles qui stimulent l'activité procoagulante des macrophages par les cellules spléniques murines et les lymphocytes de cobaye activé par des antigènes ou des mitogènes est altérée en présence de cyclosporine. La cyclosporine inhibe également la production du facteur d'inhibition de la migration (MIF) par les lymphocytes humains stimulés par la ConA et par l'interféron gamma (INF γ) et par les lymphocytes humains ou murins stimulés par un mitogène ou un allo-antigène.

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

Contrairement aux cellules T auxiliaires cytotoxiques, les cellules T auxiliaires amplificatrices et suppressives peuvent être très résistantes à l'effet de la cyclosporine. Cette différence d'effet au niveau de l'activation des cellules T suppressives par rapport aux cellules T cytotoxiques peut faciliter l'établissement ou le rétablissement d'un état spécifique d'absence de réaction immunitaire, comme il a été noté chez certains modèles expérimentaux.

Sites de liaison et effets moléculaires

Certaines données indiquent que la cyclosporine pourrait bloquer les signaux d'activation initiale de la membrane, mais des études récentes réalisées avec de la cyclosporine conjuguée à de la fluorescéine, à du chlorure de dansyle ou radiomarquée n'ont révélé aucune liaison compétitive sur les récepteurs membranaires pour les mitogènes comme la PHA, la ConA, l'anticorps monoclonal OKT₃, les récepteurs HLA-DR ou le récepteur IL-2. Cependant, la cyclosporine inhibe de façon compétitive la liaison de la prolactine, un régulateur immunitaire, à ses récepteurs à la surface de la cellule.

La liaison spécifique et réversible de la cyclosporine à la clamoduline, une protéine du cytosol responsable de l'effet d'activation du Ca⁺⁺ sur le métabolisme cellulaire, correspond à l'observation selon laquelle la cyclosporine n'inhibe pas la dégradation du phospho-inositides provoquée par des mitogènes dans la membrane cellulaire, ni l'augmentation consécutive du taux de Ca⁺⁺ intracellulaire ni l'activation des kinases protéiniques, mais elle bloquerait de façon sélective l'activation des lymphocytes normaux par des agents qui mobilisent le Ca⁺⁺, notamment les ligands qui relient entre eux les récepteurs antigéniques ou les ionophores du Ca⁺⁺. Par contre, les réactions aux activateurs polyclonaux qui ne provoquent pas le flux d'ions Ca⁺⁺ (phorbol, esters, lipopolysaccharide, facteurs de croissance) sont résistantes à la cyclosporine sauf peut-être dans les cellules tumorales.

La cyclosporine inhibe également l'activation de l'ornithine décarboxylase (l'étape cinétiquement limitante de la production des polyamines nécessaires à la synthèse de l'ADN et de l'ARNm). L'ajout de cyclosporine aux lignées cellulaires humaines ou murines cultivées en présence de phorbol-12-myristyl-13-acétate entraîne une diminution de l'ARNm de l'IL-2. Une nouvelle stimulation par les mitogènes d'une culture de lymphoblaste de trois jours stimulés par la ConA, en présence de cyclosporine, a également entraîné une diminution significative de la synthèse d'ARNm des lymphokines INF γ , du facteur de croissance des lymphocytes B et du facteur de différenciation cytotoxique.

Reproduction et fertilité

La cyclosporine n'est pas tératogène chez les animaux, mais elle s'est révélée toxique pour les embryons et les fœtus de rat et de lapin à des doses de 2 à 5 fois celles recommandées chez l'humain.

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

Les femmes enceintes recevant des traitements immunosuppresseurs après une greffe, y compris la cyclosporine et les schémas à base de cyclosporine, sont exposées à un risque accru d'accouchement prématuré (< 37 semaines).

La plupart des patientes enceintes ont poursuivi le traitement par la cyclosporine pendant la grossesse, généralement en association avec d'autres médicaments et d'autres immunosuppresseurs.

La proportion de patientes qui ont perdu leur fœtus est de 9,1 %, ce qui correspond aux valeurs observées dans la population générale. Chez 4,9 % des patientes, la grossesse a été interrompue pour des raisons médicales ou à la demande de la patiente. L'évolution de la grossesse a souvent été compliquée par des troubles propres aux femmes enceintes, en particulier chez les femmes qui avaient reçu une greffe rénale, ou par des troubles associés à la maladie sous-jacente. Une proportion élevée des grossesses s'est terminée par un accouchement prématuré. En conséquence, les principaux problèmes notés chez les nouveau-nés étaient liés à la prématurité, par exemple, la durée médiane de la gestation courte, soit de 35,7 semaines pour les 439 grossesses menées à terme, et le faible poids médian à la naissance soit de 2 291 g chez les 446 nouveau-nés, dont 10 jumeaux.

Il semble que les accouchements prématurés et les naissances de nouveau-nés de petite taille surviennent plus souvent chez les patientes qui ont subi une greffe rénale.

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

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

La cyclosporine doit être administrée durant la grossesse que si les bienfaits éventuels pour la mère l'emportent sur les risques pour le fœtus.

Études de reproduction et tératologie

On a administré à des rats et à des lapins de la cyclosporine à des doses de 10 à 300 mg/kg/jour dans de la gélatine à 2 %, du 6^e au 15^e ou du 6^e au 18^e jour postcoïtal. Au terme de la gestation, les mères et les fœtus ont été sacrifiés. Chez le rat, la mortalité prénatale était associée à la toxicité maternelle à partir des doses de 30 mg/kg/jour et plus.

Chez le lapin, les doses de 100 et de 300 mg/kg/jour se sont révélées de plus en plus toxiques pour les embryons et les fœtus. Aux doses bien tolérées par les mères, la cyclosporine n'a causé aucun effet tératogène ou léthal pour les embryons chez l'une ou l'autre des espèces.

Au cours d'une étude périnatale et postnatale chez le rat, l'administration de doses de 5,0 ou de 15,0 mg/kg/jour (par voie orale) du 15^e jour postcoïtal au 21^e jour post-partum n'a entraîné aucun

effet indésirable. À la dose de 45 mg/kg/jour, la cyclosporine était toxique pour les femelles et leur progéniture.

On a administré par voie orale, à des rats des deux sexes, des doses de 1,5, 5,0 ou 15,0 mg/kg/jour de cyclosporine à partir de la 9^e semaine (mâles) ou de la 2^e semaine (femelles) avant l'accouplement jusqu'à l'autopsie. Chez les mâles F₀, les doses de 5,0 et 15,0 mg/kg/jour ont eu des effets toxiques qui n'étaient pas observés lors de l'administration prolongée de 1,5 mg/kg/jour. Toutes les femelles F₀, à l'exception de deux, ont toléré la dose maximale.

La performance reproductive des animaux F₀ était normale, à l'exception d'une augmentation de la mortalité périnatale et des troubles possibles de développement postnatal chez les animaux F₁ issus de portées uniques à la dose de 15 mg/kg/jour. La fécondité d'animaux F₁ choisis au hasard et le développement de leur progéniture étaient normaux.

Au cours de deux études dont les résultats ont été publiés, des lapins exposés à la cyclosporine *in utero* (10 mg/kg/jour par voie sous-cutanée) ont présenté une diminution du nombre de néphrons, une hypertrophie rénale, une hypertension générale et une insuffisance rénale progressive jusqu'à l'âge de 35 semaines.

On a noté une augmentation de l'incidence des communications interventriculaires chez les fœtus des rates gravides qui recevaient 12 mg/kg/jour de cyclosporine par voie intraveineuse (soit deux fois la dose administrée par voie i.v. recommandée chez l'humain).

Ces résultats n'ont pas été observés chez d'autres espèces et leur pertinence chez l'humain est inconnue.

Études de mutagénicité

La cyclosporine ne s'est pas révélée mutagène au cours des épreuves suivantes : le test d'Ames, sur *Salmonella typhimurium*; le test du micronoyau chez la souris; l'analyse des chromosomes chez les hamsters chinois adultes et le test de létalité dominante chez les souris mâles.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

On a étudié la toxicité aiguë de la cyclosporine chez la souris, le rat, le lapin, le chien et le singe après administration par voie orale ou intraveineuse. Les animaux ont été observés jusqu'à ce que la mort survienne ou pour une période de 14 jours après l'administration.

Tableau 6 Toxicité aiguë

Espèce	Dose mg/kg	Voie d'administration	Nbre de jours	DL ₅₀ mg/kg/jour (CL à 95 %)	Observations
Souris	--	i.v.	14	107	Dyspnée, tachypnée, mouvements évoquant des crampes, stupeur, horripilation. La mort est survenue dans les 3 heures (i.v.) ou dans les 9 jours (voie orale).
		i.v.	14	148	
		orale	14	2 329 (1 848 à 3 020)	

Rat	--	i.v.	14	25,8 104 1 480 (1 105 à 1 997)	Les animaux qui ont survécu se sont entièrement rétablis.
Lapin		i.v. i.v. orale	14 14 14	≥ 10 46 ≥ 1 000	
Chien	1,5	i.v.	1	--	Aucun effet indésirable.
Singe	10-13	i.v.	10	--	Aucun effet indésirable.

Le pouvoir hémolytique a été testé *in vitro* à l'aide d'érythrocytes humains et *in vivo*, chez le chien, à des doses pouvant atteindre 1,5 mg/kg (par voie i.v.). Aucune hémolyse significative n'a été notée.

Tableau 7 Toxicité subaiguë chez le rat

La cyclosporine a été ajoutée aux aliments pendant 13 semaines.

Dose (mg/kg/jour)	Observations
14	Aucune manifestation clinique indésirable. Légère diminution des lymphocytes circulants après 3 semaines. Présence occasionnelle d'érythrocytes dans le culot urinaire. Incisives branlantes, divergentes ou de taille exagérée chez plusieurs rats. Une certaine atrophie lymphoïde et de légères modifications d'adaptation au niveau des reins et du foie des mâles.
45-90	Mort de 6 rats sur 20 à la dose moyenne et de 18 rats sur 20 à la dose élevée en raison d'une toxicité hépatique et rénale. Six semaines après l'arrêt du traitement, les taux d'azote uréique dans le sang et d'ALAT sont redevenus normaux chez les rats survivants. Incisives branlantes et perte de poils.

Dose sans effet toxique = 14 mg/kg/jour.

Tableau 8 Toxicité subaiguë chez le singe

Administration quotidienne par voie orale (gélule) pendant 13 semaines.

Dose (mg/kg/jour)	Observations
20	Aucun effet indésirable.
60	Diminution passagère de la numération leucocytaire – retour aux valeurs normales à la 13 ^e semaine.
200-300 ¹	Gain pondéral légèrement altéré. Moelle osseuse normale. Atrophie des tissus lymphatiques. Légère irritation du tube digestif. Modifications rénales et hépatiques. Diminution des réactions mitogéniques.

¹ 300 mg/kg/jour pendant les 4 dernières semaines.

Dose sans effet toxique = 60 mg/kg/jour.

Tableau 9 Toxicité chronique chez la souris

La cyclosporine a été ajoutée aux aliments pendant 78 semaines.

Dose (mg/kg/jour)	Effets toxiques	Cancérogénicité
1,0	Aucun.	Aucun.
4,0	Anémie de légère à manifeste chez 2 souris, aucune avec réticulocytose.	Aucun.
16,0	Taux de mortalité augmenté, en particulier chez les mâles. Anémie manifeste (4/20). Leucocytose lymphocytaire avec lymphocytes atypiques (1/20). Diminution du nombre de plaquettes (3/20).	Aucune augmentation des lésions néoplasiques ou non néoplasiques.

Tableau 10 Toxicité chronique chez le rat

La cyclosporine a été ajoutée aux aliments pendant 2 ans.

Dose (mg/kg/jour)	Effets toxiques	Cancérogénicité
0,52	Incisives divergentes (2/50).	
2,1	Diminution légère du gain de poids et augmentation de la mortalité chez les femelles. Anémie légère, leucopénie (passagère), légère toxicité rénale chez les mâles.	
8,0	Arrêt manifeste du gain de poids. Diminution de l'apport alimentaire et augmentation de la mortalité. Incisives divergentes (7/100). Anémie de légère à modérée. Légère toxicité hépatique et rénale observée chez les mâles. Diminution passagère de la numération leucocytaire.	Aucune différence après comparaison avec les animaux du groupe témoin.

Dose sans effet toxique = de 0,52 à 2,1 mg/kg/jour.

Tableau 11 Toxicité chronique chez le chien beagle

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

Dose (mg/kg/jour)	Effets toxiques	Cancérogénicité
5	Vomissements (1/8); légère diminution de la vitesse de sédimentation et du taux d'albumine sérique.	
15	Mêmes observations que – également, parodontite et gingivite (1 chien) – infiltration de cellules mononucléées (1 chien)* dans les sillons transverses du foie. Diminution du nombre d'éosinophiles, légère leucopénie (1 chien). Certaines anomalies biochimiques du sang (2/8 chiens).	Fibrome sur le haut de la cuisse gauche (1 chien)*.
45	Mêmes observations que ci-dessus; également, effet passager de sédation, légère alopecie*, légère conjonctivite*, diminution de la numération leucocytaire et anémie (2/8). Atrophie générale des organes lymphoïdes. Légère dégénérescence de l'épithélium des tubules rénaux (3/8). Papillomatose réversible chez certains chiens.	Comme ci-dessus. Nodules kystiques sur le péricarde et le diaphragme (2/8)*.

* Survient spontanément chez cette espèce de chien (beagle), n'est pas nécessairement lié à la cyclosporine.

Dose sans effet toxique = 15 mg/kg/jour.

RÉFÉRENCES

1. Arellano F, *et al.* Acute cyclosporine overdose. *Drug Safety* 1991; 6: 266-276.
2. Belitsky P, Dunn S, Johnston A, *et al.* Impact of absorption profiling on efficacy and safety of cyclosporine therapy in transplant recipients. *Clin Pharmacokinet* 2000; 39: 117-125.
3. Belitsky P, Levy GA, Johnston A. Neoral absorption profiling: An evolution in effectiveness. *Transplant Proc* 2000; 32 (Suppl 3A): 45S-52S.
4. Bennett WM, Norman DJ. Action and toxicity of cyclosporine. *Ann Rev Med* 1986; 37: 215-224.
5. Bennett WM. Cyclosporine-associated hypertension. *Amer J Med* 1988; 85: 131-133.
6. Borel JF, Ryffel B. The mechanism of action of ciclosporin. DANS : Schindler R, éd., Cyclosporin in autoimmune disease; 1st International Symposium, Basle, March 18-20, 1985; 24-32.
7. Borel JF, éd. Cyclosporine. *Progress in Allergy* 1986; 38: 1-474.
8. Calne RY, Wood AD. Cyclosporine in cadaveric renal transplantation; 3 year follow-up of a European multicenter trial. *Lancet* 1985; 11: 549.
9. Curtis JJ, *et al.* Hypertension in cyclosporine-treated renal transplant recipients is sodium dependent. *Amer J Med* 1988; 85: 134-138.
10. Diethelm ALS. Clinical diagnosis and management of the renal transplant recipient with cyclosporine nephrotoxicity. *Transplant Proc* 1986; 18 (2 Suppl. 1) 82-91.
11. Fyles G, *et al.* Cyclosporine in the treatment of acute graft-versus-host disease. *Int J Cell Cloning* 1986; 4: 200-202.
12. Harris KPG, *et al.* Alterations in lipid and carbohydrate metabolism attributable to cyclosporine A in renal transplant recipients. *Br Med J* 1986; 292: 16-17.
13. Hofflin JM, *et al.* Infectious complications in heart transplant recipients receiving cyclosporine and corticosteroids. *Ann Intern Med* 1987; 106: 209-216.
14. Holt DW. The pharmacokinetics of Sandimmun Neoral. "Neoral: A New Formulation of Cyclosporine". New York: World Medical Press, 1994; (rapport spécial), p. 20-24.
15. Kahan BD. The pharmacology of cyclosporine (compte rendu d'un congrès international). *Transplant Proc* 1986; 18(6): Suppl. 1: 9-272.
16. Kahan BD. The impact of cyclosporin pharmacokinetics on transplant outcome: The potential benefits of Sandimmun Neoral Therapy. "Neoral: A New Formulation of Cyclosporine". New York: World Medical press, 1994; (rapport spécial). p. 12-19.
17. Kasiske BL, *et al.* The adverse impact of cyclosporine on serum lipids in renal transplant recipients. *Amer J Kidney Dis* 1991; 17:700-707.

18. Kasiske BL, *et al.* Recommendations for the Outpatient Surveillance of Renal Transplant Recipients. *J Amer Soc Nephrology* 2000; 11: S1-S86.
19. Keown PA. Canadian clinical trials to examine the use of Sandimmun Neoral in kidney transplantation. "Neoral" A New Formulation of Cyclosporine". New York: World Medical Press, 1994; p. 25-32.
20. Keown PA. Effect of cyclosporine on the kidney. *J Pediat* 1987; 6(2^e partie): 1029-1033.
21. Keown PA, *et al.* Cyclosporine: mechanism of action, measurement and clinical use. *Brit J Clin Pract* 1986; 49: 149-156.
22. Keown P. pour le Canadian Neoral Renal Transplantation Study Group. Absorption profiling of cyclosporine microemulsion (Neoral) during the first two weeks after renal transplantation. *Transplantation* 2001; 72(6): 1024-1032.
23. Kovarik JM, *et al.* Within-day consistency in cyclosporine pharmacokinetics from a microemulsion formulation in renal transplant patients. *Therapeutic Drug Monitoring* 1994, 16: 232-237.
24. Kovarik JM, *et al.* Diclofenac combined with cyclosporine in treatment refractory rheumatoid arthritis: longitudinal safety assessment and evidence of a pharmacokinetic/dynamic interaction. *J Rheumatol.* 1996; 23(12): 2033-2038.
25. Kutz K, *et al.* Therapeutic drug monitoring of cyclosporine A Sandimmun versus Sandimmun Neoral. *Int J of Clin Pharm and Therapeutics* 1994; 32: 150.
26. Levy GA. The potential for Sandimmune Neoral in liver transplanatation. "Neoral: A New Formulation of Cyclosporine". New York: World Medical Press, 1994, p. 40-46.
27. Levy GA, *et al.* C2 monitoring strategy for optimizing cyclosporine immunosuppression from the Neoral formulation. *BioDrugs* 2001; 15(5): 279-290.
28. Mahalati K, *et al.* Neoral monitoring by simplified sparse sampling area under the concentration-time curve: Its relationship to acute rejection and cyclosporine nephrotoxicity early after kidney transplantation. *Transplantation* 1999; 68: 55-62.
29. Mahalati K, Belitsky P, *et al.* Approaching the therapeutic window for cyclosporine in kidney transplantation: A prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 828-833.
30. Mason, J; Pharmacology of Cyclosporine (Sandimmune) VII. Pathophysiology and Toxicology of Cyclosporine in Humans and Animals, The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics, Pharmacology Reviews, Vol. 42, No. 3, 1989
31. Matas AJ, *et al.* Definition, diagnosis and management of rejection in the second to sixth month posttransplant - An overview. *Transplant Proc* 1986; 18(2 suppl 1): 141-150.
32. Matter BE, *et al.* Genotoxicity evaluation of cyclosporin A, a new immunosuppressive agent. *Mutation Res* 1982; 105: 257-64.

33. Meier R, *et al.* Microemulsion of cyclosporine enhances absorption and decreases variability in man. *Gastroenterology* 1992; 102 (4/p.2, Suppl.): A851.
34. Moyer TP, *et al.* Cyclosporine nephrotoxicity is minimized by adjusting dosage on the basis of drug concentration in blood. *Mayo Clinic Proc* 1988; 63: 241-247.
35. Neumay HH. The conversion from Sandimmun to Sandimmun Neoral in patients with stable renal allografts: results after one month. "Neoral: A New Formulation of Cyclosporine". New York: World Medical Press, 1994; p. 33-30.
36. Palmer BF, *et al.* Severe neurologic toxicity induced by cyclosporine A in three renal transplant patients. *Amer J Kidney Dis* 1991; 18: 116-121.
37. Penn I, First MR. Development and incidence of cancer following cyclosporine therapy. *Transplant Proc* 1986; 18(2) Suppl. 1: 210-215.
38. Ptachcinski RJ, *et al.* Clinical pharmacokinetics of cyclosporine. *Clin Pharmacokinetics* 1986; 11(2): 107-132.
39. Ritschel, WA. Microemulsions for improved peptide absorption from the gastrointestinal tract, Method S. *Find Exp Clin Pharmacol* 1991; 13(3): 205-220.
40. Rodighiero V. Therapeutic drug monitoring of cyclosporin. Practical Applications and Limitations. *Clin Pharmacokinet* janv. 1989; 16(1): 27-37.
41. Ryffel B, *et al.* Toxicological evaluation of cyclosporin A. *Arch Toxicol* 1983; 53: 107-41.
42. Scott JP, Higenbottam TW. Adverse reactions and interactions of cyclosporine. *Medical Toxicology* 1988; 3: 107-127.
43. Shevach EM. The effect of cyclosporine A on the immune system. *Ann Rev Immunol* 1985; 3: 397-423.
44. Shigeyuki YASUMIBA*, Susumu TAZUMA*¹, Hidenori OCHI*, Kazuaki CHAYAMA* and Goro KAJIYAMA; Cyclosporin A reduces canalicular membrane fluidity and regulates transporter function in rats, *Biochem. J.* (2001) 354, 591±596
45. Stamler JS, *et al.* Immunosuppressive therapy and lipoprotein abnormalities after cardiac transplantation. *Amer J Cardiol* 1991; 68: 389-391.
46. Storb R, *et al.* Marrow transplantation for severe aplastic anemia: methotrexate alone compared with a combination of methotrexate and cyclosporine for prevention of acute graft-versus-host disease. *Blood* 1986; 68 (1): 119-125.
47. Storb R, *et al.* Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation for leukemia. *N Engl J Med* 1986; 314 (12): 729-735.
48. The Canadian Multicenter Transplant Study Group. A randomized clinical trial of cyclosporine in cadaveric renal transplantation (analysis at three years). *N Engl J Med* 1986; 314 (19): 1219-1225.

49. Thomas SE, Gordon DS. Cyclosporine. *South Med J* 1986; 79(2): 205-214.
50. Trull AK, *et al.* Cyclosporine absorption from microemulsion formulation in liver transplant recipient. *Lancet* 1993; 341-433.
51. Tolkoff-Rubin NE, Rubbin RH. The impact of cyclosporine therapy on the occurrence of infection in the renal transplant recipient. *Transplant Proc* 1986; 18 (2 Suppl. 1): 168-176.
52. Toronto Lung Transplant Group. Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 1986; 314 (18): 1140-1145.
53. Wadhwa NK, *et al.* Cyclosporine drug interactions: A review. *Ther Drug Monit* 1987; 9(4): 399-406.
54. Weir M. Therapeutic benefits of calcium channel blockers in cyclosporine-treated organ transplant recipients: blood pressure control and immunosuppression. *Amer J Med* 1991; 90 (Suppl. 5A): 32S-36S.
55. Winkler M, *et al.* Enhanced bioavailability of cyclosporine using a new oral formulation in a liver grafted patient with severe cholestasis. *Transplant International* - In Press.
56. Zhong, Zhi, Li, Xiang, Yamashina, Shunhei, Frankenburg, Moritz Von, Enomoto, Nobuyuki, Ikejima, Kenichi, Kolinsky, Monica, Raleigh, James A., and Ronald G, Thurman; Cyclosporin A Causes a Hypermetabolic State and Hypoxia in the Liver: Prevention by Dietary Glycine, *The Journal of Pharmacology and Exp. Ther.*, 2001 JPET 299:858-895, 2001.
57. Monographie de produit. Neoral[®] et Sandimmune[®] I.V. (cyclosporine) Novartis Pharma Canada inc., date de révision 9 janvier 2015, numéro de contrôle : 178637

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION

Cyclosporine en solution buvable USP

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION. Pour toute question sur ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Lisez bien le texte qui suit, même si vous prenez déjà APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION.

Les renseignements ci-après ne remplacent pas les conseils de votre médecin ni de votre pharmacien. Si vous vous posez des questions au sujet de l'information qui suit, parlez-en sans tarder à votre médecin ou à votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :

Votre médecin vous a prescrit un médicament appelé APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION. On l'utilise à la suite d'une transplantation d'organe ou de moelle osseuse pour prévenir le rejet de l'organe greffé, ou pour traiter des maladies auto-immunes telles que le psoriasis grave, la polyarthrite rhumatoïde et le syndrome néphrotique.

APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION est la marque de commerce d'un médicament appelé « cyclosporine ». Celui-ci appartient à une famille de médicaments appelés « immunosuppresseurs », qui « suppriment » ou freinent les réactions immunitaires de l'organisme.

Effets de ce médicament :

Votre système immunitaire vous protège généralement contre les infections et les corps étrangers. Si vous recevez une greffe, il ne reconnaîtra pas le nouvel organe et tentera par conséquent de le rejeter.

APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION atténue cette réaction afin d'aider votre organisme à accepter le nouvel organe.

APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION ne supprime pas complètement vos défenses immunitaires : votre organisme conservera donc un certain pouvoir de lutte contre les infections.

APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION peut être administré seul, mais on le prescrit souvent avec d'autres médicaments capables de supprimer votre système immunitaire. Ensemble, ces médicaments aident à prolonger la vie de l'organe greffé ou à supprimer certaines fonctions de votre système immunitaire afin de traiter le psoriasis, la polyarthrite rhumatoïde ou le syndrome néphrotique.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

N'employez pas APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION si vous avez déjà présenté une réaction allergique grave ou inhabituelle associée à la cyclosporine ou à l'un des ingrédients non médicinaux d'APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION (voir **Ingrédients non médicinaux importants**).

N'employez pas APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION pour le traitement du psoriasis, de la polyarthrite rhumatoïde ou du syndrome néphrotique, si vous présentez l'une des affections suivantes :

- fonction rénale anormale (sauf dans le cas du syndrome néphrotique);
- tension artérielle non maîtrisée;
- tout type de cancer (à l'exception d'un cancer de la peau autre qu'un mélanome);
- infection non maîtrisée (non traitée ou non guérie);
- déficit immunitaire héréditaire ou acquis.

N'employez pas APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION avec du bosentan.

Ingrédient médicinal :

APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION est offert sous forme de « micro-émulsion ». Chaque dose d'APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION prise sous cette forme amène dans l'organisme à peu près la même quantité de médicament, et les aliments ont moins d'effet sur l'absorption de la cyclosporine.

Ingrédients non médicinaux importants :

Les ingrédients non médicinaux d'APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION sont les suivants : alcool benzylique (4,73 %), huile de ricin hydrogénée de polyoxyl 40, monoglycéride acétylé, polyéthylèneglycol 200 et polysorbate 80.

Forme posologique :

APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION est présenté en flacon de 50 millilitres.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Les médicaments qui suppriment le système immunitaire, tels qu'APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION, peuvent influencer sur la capacité de votre organisme à combattre l'infection et accroître le risque de cancer, particulièrement de la peau et du système lymphoïde. Par conséquent, vous devriez limiter votre exposition au soleil et aux rayons ultraviolets en portant des vêtements de protection adéquats et en appliquant régulièrement un écran solaire doté d'un facteur de protection élevé.

Dites à **tous** les professionnels de la santé que vous consultez (médecin, dentiste, membre du personnel infirmier, pharmacien) que vous prenez APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION. Le port d'un bracelet Medic-Alert est recommandé.

Avant d'utiliser APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION, et en raison du contenu en alcool de ce médicament, parlez à votre médecin ou à votre pharmacien si :

- vous avez ou avez déjà eu des problèmes liés à l'alcool;
- vous êtes épileptique ou avez des problèmes de foie, quels qu'ils soient;
- vous êtes enceinte;
- vous allaitez votre enfant;
- le médicament est destiné à un enfant.

Avant de prendre APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION, consultez votre médecin dans les cas ci-dessous :

- Vous êtes atteint(e) ou avez déjà été atteint(e) d'autres maladies.

- **Vous prenez d'autres médicaments.** Ne prenez aucun autre médicament sans d'abord le demander à votre médecin ou à votre pharmacien, y compris les médicaments en vente libre, les produits à base d'herbes médicinales et les remèdes maison. APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION est souvent administré en plus d'autres médicaments. Assurez-vous de savoir si vous pouvez continuer ou si vous devez cesser de prendre tout autre immunosuppresseur.

- Vous devez recevoir un vaccin. APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION peut diminuer l'efficacité des vaccins ou accroître le risque de contracter une maladie suite à l'administration d'un vaccin vivant. Discutez-en toujours avec votre médecin avant une vaccination ou une immunisation.

• **Vous recevez APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION.** La concentration de cyclosporine dans votre sang (en particulier chez les patients greffés), votre foie, votre fonction rénale et vos lipides sanguins devront être vérifiés à intervalles réguliers. Votre tension artérielle devra être vérifiée avant le début du traitement, puis à intervalles réguliers par la suite. Si vous présentez de l'hypertension artérielle durant le traitement, et qu'il est impossible de la maîtriser, on devra mettre fin au traitement.

• **Vous avez un taux élevé de potassium dans votre sang.**

• **Vous souffrez de la goutte.**

• **Vous avez subi une greffe ou juste après votre intervention,** votre médecin pourrait vous donner des suppléments de magnésium, car APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION peut réduire la quantité de magnésium présente dans votre corps.

• **Vous êtes ou devenez enceinte.** Les femmes enceintes prenant de la cyclosporine risquent davantage (proportion pouvant atteindre 25 % des grossesses) de connaître une grossesse difficile. Ces grossesses difficiles se sont traduites par des risques plus élevés pour le bébé au cours de l'accouchement et immédiatement après la naissance. En outre, certains enfants présentaient des anomalies à la naissance.

Pour ces raisons, il est préférable que vous ne preniez pas APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION pendant une grossesse. Au cours de votre traitement par APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION et durant les 2 mois suivant l'arrêt du traitement par APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION, vous devez utiliser une méthode de contraception sûre. Si vous devenez enceinte pendant votre traitement par APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION, informez-en votre médecin sans délai. Vous devrez discuter des bienfaits éventuels et des risques associés à la poursuite de votre traitement.

• **Vous allaitez.** Si vous prenez APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION, n'allaitiez pas. APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION passe dans le lait maternel et peut porter atteinte à votre enfant.

L'expérience acquise avec APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION chez les personnes âgées est limitée. Votre fonction rénale doit faire l'objet d'une surveillance étroite. Si vous avez plus de 65 ans et êtes atteint de psoriasis, vous ne devriez être traité qu'en cas de maladie invalidante.

N'arrêtez pas de prendre APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION de votre propre initiative, même si vous recevez ce médicament depuis plusieurs années. Patients ayant subi une greffe : Il se peut que les symptômes de rejet ne se manifestent qu'au bout de plusieurs semaines, mais si vous omettez de prendre ne serait-ce que quelques doses d'APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION, votre organisme pourrait rejeter l'organe.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Durant votre traitement par APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION, assurez-vous que vos médecins sont au courant que vous prenez ou que vous commencez à prendre tout autre médicament, y compris des médicaments et des produits à base d'herbes médicinales (naturels) vendus sans ordonnance. Certains médicaments peuvent en effet interagir avec APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION :

- médicaments pouvant influencer sur votre taux de potassium, p. ex., les médicaments contenant du potassium ou les médicaments épargneurs de potassium (p. ex., diurétiques épargneurs de potassium, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II);
- certains médicaments utilisés pour réduire la pression artérielle de type inhibiteurs calciques;
- méthotrexate, un médicament utilisé pour traiter les tumeurs, le psoriasis grave et la polyarthrite rhumatoïde grave;
- médicaments pouvant augmenter ou réduire les concentrations sanguines d'APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION. Le médecin pourrait vérifier la concentration de cyclosporine présente dans votre sang au moment d'entreprendre ou de cesser un autre traitement médical;
- médicaments pouvant diminuer les concentrations d'APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION : barbituriques (médicaments utilisés pour aider à dormir), certains anticonvulsifs (p. ex., la carbamazépine, la phénytoïne), octérotide, médicaments antibactériens utilisés pour traiter la tuberculose, orlistat (utilisé pour aider à perdre du poids), médicaments à base d'herbe médicinale contenant du millepertuis, ticlopidine (utilisé après un accident vasculaire cérébral), certains médicaments servant à abaisser la tension artérielle (bosentan) et terbinafine (antifongique utilisé pour traiter les infections d'orteils et d'ongles);
- médicaments pouvant augmenter les concentrations d'APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION : antibiotiques de type macrolides (p. ex., érythromycine, azythromycine), antifongiques de type azoles (voriconazole, itraconazole), médicaments utilisés pour traiter les problèmes de cœur ou l'hypertension artérielle (diltiazem, nicardipine, vérapamil, amiodarone), métoclopramide (utilisé pour prévenir les nausées et les vomissements), contraceptifs oraux (pour traiter les troubles menstruels), médicaments utilisés pour traiter la goutte (allopurinol), acide cholique et ses dérivés (pour traiter les calculs biliaires), inhibiteurs de la protéase (utilisés pour traiter l'infection à VIH), imatinib (utilisé pour traiter la leucémie ou les tumeurs), colchicines;
- autres médicaments pouvant avoir des effets sur les reins, tels les antibactériens (gentamycine, tobramycine, ciprofloxacine), les antifongiques contenant de l'amphotéricine B, les antibactériens contenant de la ciprofloxacine, les médicaments contre l'infection des voies urinaires contenant du triméthoprim, les médicaments contre le cancer contenant du melphalan, les médicaments utilisés pour réduire la quantité d'acide dans l'estomac (inhibiteurs de la sécrétion d'acide de type antagonistes des récepteurs H2), le tacrolimus, les médicaments contre la douleur (anti-inflammatoires non stéroïdiens tels que le diclofénac), les dérivés de l'acide fibrique (bezafibrate, fénofibrate) utilisés pour réduire le taux de graisses dans le sang;
- nifédipine (utilisée pour traiter l'hypertension et les douleurs au cœur); vos gencives peuvent enfler et recouvrir vos dents;

- médicaments dont les concentrations peuvent augmenter lorsqu'ils sont pris en même temps qu'APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION (notamment l'aliskirène, utilisé pour traiter l'hypertension artérielle), la digoxine (utilisée pour traiter les problèmes de cœur), les médicaments utilisés pour abaisser le taux de cholestérol (inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, également appelés statines); le prednisolone; l'étoposide (utilisé pour traiter le cancer), le dabigatran (anticoagulant oral utilisé pour prévenir les accidents vasculaires cérébraux), le répaglinide (antidiabétique oral), les immunosuppresseurs (évérolimus, sirolimus), l'ambrisentan et les médicaments anticancer spécifiques appelés anthracyclines (p. ex., doxorubicine);
- caspofongine;
- lercanidipine;
- oxcarbazépine;
- néfazodone.

Ne prenez jamais APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION avec du jus de pamplemousse.

APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION est également employé en association avec d'autres immunosuppresseurs. Cependant, on ne doit pas l'administrer conjointement avec d'autres inhibiteurs de la calcineurine, tels que le tacrolimus.

Il n'est pas recommandé d'utiliser APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION en même temps que l'aliskirène. On doit également éviter d'administrer APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION avec du dabigatran.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

- Vous devez toujours prendre APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION exactement comme votre médecin vous l'a indiqué. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien. Ne modifiez pas vous-même la dose, peu importe comment vous vous sentez. Pour déterminer la dose d'APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION qui vous convient, votre médecin se fonde entre autres sur l'analyse de votre sang. Il pourra, à l'occasion, modifier votre dose en fonction des résultats de cette analyse et de votre réponse au médicament.
- Échelonnez vos doses quotidiennes d'APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION le plus également possible. Par exemple, si vous prenez votre médicament 2 fois par jour, espacez vos doses d'environ 12 heures.
- Dans la mesure du possible, prenez votre (vos) dose(s) à la même heure. Ainsi, la quantité de médicament contenue dans votre organisme sera plus constante, et vous risquez moins d'oublier une dose. Vous pouvez prendre APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION ou sans aliments. Mais il est préférable d'être constant : si vous décidez de prendre votre médicament avec des aliments, prenez-le toujours ainsi.
- Ne prenez jamais APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION avec du jus de pamplemousse.
- Si vous preniez auparavant une autre préparation orale de cyclosporine, votre médecin vous surveillera de près durant une courte période après le passage d'une préparation orale à une autre pour s'assurer que les concentrations sanguines de cyclosporine sont dans une fourchette appropriée. N'ajustez jamais la dose vous-même, à moins que le médecin vous l'ait indiqué.

APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION : Si vous avez subi une greffe d'organe ou de moelle osseuse, la dose totale que vous devez prendre se situe habituellement entre

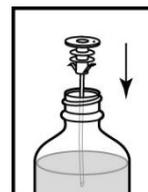
2 mg/kg de poids corporel par jour et 15 mg/kg de poids corporel par jour, et elle est divisée en deux prises.

- Pour le traitement du **syndrome néphrotique**, la dose totale que vous devez prendre se situe habituellement entre 2,5 mg/kg de poids corporel par jour et 5 mg/kg de poids corporel par jour.
- Pour le traitement de la **polyarthrite rhumatoïde grave**, la dose totale que vous devez prendre se situe habituellement entre 3 mg/kg de poids corporel par jour et 5 mg/kg de poids corporel par jour, et elle est divisée en deux prises.
- Pour le traitement du **psoriasis et de l'eczéma**, la dose totale que vous devez prendre se situe habituellement entre 2,5 mg/kg de poids corporel par jour et 5 mg/kg de poids corporel par jour, et elle est divisée en deux prises.

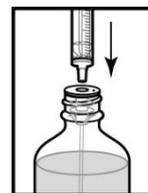
APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION

Pour ouvrir un flacon neuf :

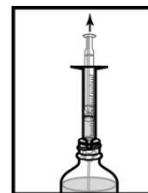
- 1) Soulever et jeter la bague de sécurité.
- 2) Dévisser le capuchon en tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre.
- 3) Insérer le tube avec le bouchon blanc fourni (pas la seringue) dans le flacon d'APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION jusqu'à ce qu'il soit complètement fixé.



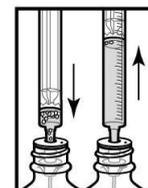
- 4) Insérer l'extrémité de la seringue dans l'ouverture du bouchon blanc.



- 5) Aspirer le volume de solution prescrit.



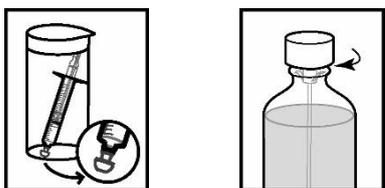
- 6) Éliminer les grandes bulles d'air qui peuvent se former en enfonçant le piston à plusieurs reprises avant de retirer la seringue contenant la dose prescrite. La présence de quelques petites bulles n'a aucune importance et n'a aucune influence sur la dose.



Retourner la seringue de manière que l'extrémité pointe vers le bas, la placer au-dessus d'une tasse remplie à moitié de la boisson de son choix* et y transférer la solution en pressant le piston. **La seringue ne doit pas toucher au liquide se trouvant dans la tasse.** Bien mélanger et **boire immédiatement.**

* La boisson doit être à la température ambiante. **Ne pas diluer le médicament dans du jus de pamplemousse.** La plupart des autres boissons, par exemple jus de pomme, jus d'orange ou boisson gazeuse, peuvent être utilisées. Cependant, la boisson choisie doit toujours demeurer la même.

- 7) Après utilisation, sécher l'extérieur de la seringue à l'aide d'une serviette en papier, puis la ranger dans son étui. Ne pas rincer la seringue avec de l'eau, de l'alcool ni autre liquide. Le bouchon blanc et le tube doivent rester dans le flacon. Boucher le flacon à l'aide du capuchon prévu à cette fin.



Une fois le flacon ouvert, suivre les directives à partir du numéro 4.

Chaque dose d'APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION doit être mesurée avec précision. Si vous vous demandez comment mesurer la solution, consultez votre médecin, un membre du personnel infirmier ou votre pharmacien.

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris trop d'APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

- Si vous avez subi une greffe et si vous oubliez de prendre ne serait-ce que quelques doses d'APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION, votre organisme risque de rejeter le nouvel organe. Voilà pourquoi vous devez absolument prendre toutes les doses prescrites par votre médecin.
- Si vous avez tendance à oublier des doses ou si vous vous posez des questions sur la façon de les prendre, parlez-en à votre médecin, à un membre du personnel infirmier ou à votre pharmacien. N'hésitez pas non plus à leur faire part de vos préoccupations relativement à la prise du médicament tel qu'il vous a été prescrit. Ces personnes peuvent souvent vous aider à surmonter ce genre de difficultés.
- Vous devez toujours avoir une provision de médicaments suffisante sous la main. Faites renouveler votre ordonnance environ 1 semaine à l'avance : de cette manière, vous ne risquez pas de vous trouver à court de médicaments un jour où la pharmacie est fermée ou a épuisé ses stocks. De même, assurez-vous d'apporter une quantité suffisante de médicaments lorsque vous partez en vacances.
- Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous constatez votre oubli, à moins qu'il soit presque l'heure de prendre la dose suivante. Poursuivez ensuite votre traitement de la manière habituelle. Vous pouvez même

demander tout de suite à votre médecin quoi faire si vous oubliez une dose.

Présentez-vous à tous vos rendez-vous à la clinique. On profitera parfois de ces visites pour mesurer le taux de cyclosporine dans votre sang. Si vous avez subi une greffe, un taux de cyclosporine trop faible peut entraîner le rejet de l'organe transplanté, alors qu'un taux trop élevé peut causer des lésions à d'autres organes. Il est donc très important de vous soumettre à toutes les épreuves et à tous les examens que votre médecin juge nécessaires.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION peut provoquer des effets secondaires, mais ces derniers ne touchent pas nécessairement tous les patients. Si les effets secondaires vous préoccupent, parlez-en à votre médecin.

Les effets secondaires le plus fréquemment signalés sont les suivants :

- hypertension artérielle (haute pression);
- troubles des reins ou du foie;
- maux de tête (y compris la migraine);
- hausse du taux sanguin de lipides (p. ex., cholestérol);
- perte d'appétit, nausées, vomissements, constipation ou diarrhée;
- acné ou peau grasse;
- légers tremblements des mains;
- croissance accrue des poils fins du corps;
- douleurs musculaires ou articulaires, ou crampes;
- faiblesse, anxiété;
- fourmillement des doigts, des orteils ou dans la bouche;
- sueurs nocturnes, baisse de l'acuité auditive, enflure du visage
- hausse du taux de potassium dans l'organisme (votre médecin pourrait vous indiquer comment limiter votre apport alimentaire en potassium);
- sensibilité ou enflure des gencives;
- diminution de la capacité à combattre l'infection;
- faible taux de globules blancs;
- taux élevé de sucre dans le sang;
- bouffées de chaleur;
- ulcère d'estomac;
- éruption cutanée.
- Consultez votre médecin sans tarder si, pendant le traitement par ce médicament, vous éprouvez des problèmes au foie, avec ou sans les symptômes suivants : jaunisse (jaunissement de la peau ou du blanc des yeux ou encore urine de couleur foncée), douleur à l'abdomen, vomissements et nausées.
- Comme APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION freine votre système immunitaire, vous serez plus exposé aux infections bactériennes, fongiques ou virales. Afin de réduire au minimum les complications découlant de ces infections, consultez sans délai votre médecin en présence des manifestations suivantes : rhume ou symptômes pseudogrippaux (par exemple, une fièvre ou un mal de gorge), furoncle ou douleurs lorsque vous urinez.

- L'affaiblissement de vos défenses immunitaires peut également accroître le risque de cancer. Des cancers des globules blancs (lymphomes) et d'autres types de cancers sont apparus, quoique rarement, chez des personnes traitées par la cyclosporine. Vous trouverez ci-après des signes possibles de cancer. Afin que votre médecin puisse déceler le plus tôt possible un éventuel cancer, consultez-le sans tarder en présence de l'un des symptômes suivants : changement de vos habitudes d'élimination (selles ou urine), plaie qui ne guérit pas, saignements ou écoulements inhabituels, apparition d'une masse quelconque dans un sein ou toute autre partie de l'organisme, problèmes de digestion inexplicables ou difficulté à avaler, modification évidente d'une verrue ou d'un grain de beauté, toux ou enrouement persistants, sueurs nocturnes.
- Si vous éprouvez des changements de vision, perte de coordination, maladresse, perte de mémoire, difficulté à parler ou comprendre ce que les autres disent, et faiblesse musculaire, ceux-ci peuvent être des signes et des symptômes d'une infection du cerveau appelée leuco-encéphalopathie multifocale progressive. Contacter votre médecin sans tarder si ces symptômes apparaissent.
- Les vomissements ou la diarrhée peuvent compromettre l'absorption d'APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION par votre organisme.

Certains effets indésirables sont survenus à une fréquence inconnue; il s'agit des effets suivants :

- faible taux de magnésium dans le sang;
- vomissements et sensibilité à la lumière;
- inflammation du pancréas accompagnée de douleurs intenses dans la partie supérieure de l'estomac;
- spasmes musculaires;
- douleur dans les jambes et les pieds;
- augmentation du volume des seins chez l'homme;
- fatigue et gain de poids;
- taux élevé d'acide urique dans le sang.

Assurez-vous d'informer immédiatement votre médecin si vous constatez l'un des symptômes indiqués ci-dessus, et particulièrement s'il persiste, vous incommode ou semble s'intensifier. Rappelez-vous que seul un médecin peut déterminer si vos symptômes sont liés à APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION. Si vous croyez avoir des effets secondaires, parlez-en immédiatement à votre médecin. N'arrêtez pas de prendre ce médicament de votre propre initiative.

Fréquent	Tremblements		✓	†
	Hypertension artérielle		✓	
	Fourmillements		✓	
	Infection bactérienne, fongique ou virale		✓	
	Vomissements ou diarrhée		✓	
	Douleurs musculaires ou articulaires, ou crampes		✓	
	Faiblesse		✓	
	Anxiété		✓	
	Enflure derrière les yeux pouvant être associée à une vision brouillée et diminution possible de l'acuité visuelle due à une augmentation de la pression à l'intérieur du crâne (hypertension intracrânienne bénigne)		✓	
	Taux élevé de potassium dans le sang		✓	
	Faible taux de globules rouges ou de plaquettes pouvant être associé à un teint pâle, une fatigue, un essoufflement, une coloration foncée de l'urine (signe de dégradation des globules rouges), des ecchymoses (bleus) ou des saignements		✓	

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES :
FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	

	ts survenant sans raison évidente, une confusion, une désorientation, une baisse de la vigilance et des problèmes de rein			
Peu fréquent	Ulcères		✓	†
	Convulsions		✓	
	Trouble cérébral s'accompagnant de signes, tels que crises d'épilepsie, confusion, désorientation, baisse de la réactivité, changement de la personnalité, agitation, insomnie, troubles visuels, cécité, coma, paralysie d'une partie du corps ou du corps entier, raideur de la nuque, perte de coordination avec ou sans anomalie de l'élocution et mouvements oculaires		✓	
	Réactions allergiques		✓	
Rare	Cycle menstruel anormal		✓	
Très rare	Tumeurs/cancers		✓	†

† Ne cessez pas de prendre vos médicaments sans en avoir d'abord parlé à votre médecin.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti durant la prise d'APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

- Gardez APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION hors de la portée des enfants. L'ingestion accidentelle de ce médicament peut faire beaucoup de tort à un enfant. Si vous avez de jeunes enfants, gardez le médicament sous clé, dans un tiroir ou une armoire.

- Conservez APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION à la température ambiante (de 15 °C à 30 °C, mais ne la gardez pas trop longtemps à une température inférieure à 20 °C). Ne la conservez pas au réfrigérateur, et gardez-la à l'abri du gel. Une fois le flacon ouvert, la solution doit être utilisée dans un délai de 2 mois. Conservez le médicament dans le flacon d'origine.
- Une gelée peut se former si la solution buvable est conservée à moins de 20 °C, mais elle devrait disparaître à une température plus élevée (d'au plus 30 °C). Toutefois, la solution peut ensuite contenir de petits flocons ou résidus. Ce phénomène n'altère en rien l'efficacité et la sûreté du produit, et la mesure de la dose au moyen de la seringue demeure exacte.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé :

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

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour en savoir davantage au sujet d'APO-CYCLOSPORINE ORAL SOLUTION :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé;
- Vous pouvez obtenir la monographie de produit complète préparée à l'intention des professionnels de la santé (qui contient l'information du consommateur), en visitant le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>). Vous pouvez obtenir qui contient les renseignements pour les consommateurs en consultant le site Web du fabricant : (<http://www.apotex.ca/produits>), ou en téléphonant au fabricant au 1-800-667-4708.

Ce dépliant a été préparé par Apotex Inc., Toronto, Ontario, M9L 1T9.

Dernière révision : 27 avril 2020