

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrRESTASIS[®]

Cyclosporine

Émulsion ophtalmique à 0,05 % p/v

Anti-inflammatoire / immunomodulateur

Allergan Inc.
Markham, Ontario
L6G 0B5

**Date de révision:
03 octobre 2012**

Numéro de contrôle de la présentation : 157208

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	5
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	7
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	8
SURDOSAGE	9
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	9
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	10
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	10
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	11
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	11
ESSAIS CLINIQUES	11
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	16
TOXICOLOGIE	22
RÉFÉRENCES	29
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	31

Pr RESTASIS®

Cyclosporine

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Ophtalmique	Émulsion à 0,05 % p/v	Huile de ricin <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section intitulée FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

RESTASIS® (cyclosporine) en émulsion ophtalmique à 0,05 % p/v est indiqué pour le traitement de la sécheresse oculaire par déficience aqueuse (insuffisance lacrymale) modérée à modérément grave (degré de gravité 2 à 3 selon les lignes directrices du DEWS)¹, caractérisée par les symptômes suivants d'intensité modérée à modérément forte : coloration cornéenne, diminution de la production de larmes et symptômes visuels fluctuants, comme une vision trouble. Cette indication est fondée sur une analyse des données regroupées d'une sous-population de patients provenant de trois études clés (voir la section intitulée ESSAIS CLINIQUES pour de plus amples renseignements).

L'efficacité de RESTASIS® en monothérapie n'a pas été démontrée chez les patients plus gravement atteints (degré de gravité 4 selon la classification du DEW).

Gériatrie (> 65 ans) :

Globalement, en ce qui concerne l'innocuité ou l'efficacité, aucune différence entre les patients âgés et les patients jeunes n'a été observée.

Pédiatrie (< 18 ans) :

On ne dispose d'aucunes données chez l'enfant.

CONTRE-INDICATIONS

¹ Rapport du International Dry Eye WorkShop (DEWS). The Ocular Surface, avril 2007; 5(2):65-204.

- Patients ayant une hypersensibilité à ce médicament, à l'un des ingrédients de la préparation ou à l'un des composants du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section intitulée FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie de produit.
- Patients ayant une infection oculaire évolutive.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Réservé à l'usage ophtalmique.

Carcinogénèse et mutagenèse

Veuillez consulter la section intitulée TOXICOLOGIE.

Ophtalmologique

RESTASIS[®] (cyclosporine) en émulsion ophtalmique à 0,05 % p/v n'a pas été étudié chez les patients ayant des antécédents de kératite herpétique, d'atteinte des glandes lacrymales au stade ultime ou de kératoconjonctivite sèche (KCS) consécutive à la destruction des cellules caliciformes de la conjonctive comme on l'observe à la suite d'une carence en vitamine A ou d'une cicatrisation ou comme on l'observe dans les cas de pemphigoïde cicatricielle, de brûlures occasionnées par des produits alcalins, du syndrome de Stevens-Johnson, de trachome ou d'irradiation.

Il faut conseiller aux patients d'éviter que l'embout du flacon entre en contact avec l'œil ou toute autre surface, car ceci pourrait entraîner la contamination de l'émulsion. Pour empêcher une lésion possible de l'œil, il faut recommander aux patients d'éviter tout contact du flacon avec l'œil.

RESTASIS[®] ne doit pas être administré pendant que le patient porte des lentilles cornéennes. S'il en porte, il devrait les retirer avant l'administration de l'émulsion. Le port des lentilles est possible 15 minutes après l'administration de RESTASIS[®].

Système immunitaire

Il est possible de présenter une hypersensibilité à RESTASIS[®]. Des réactions graves comprenant un œdème de Quincke, une enflure du visage et de la langue, un œdème pharyngé, une dyspnée et une urticaire ont été signalées au cours de l'utilisation de RESTASIS[®] (voir Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation). Si une réaction allergique se manifeste, il faut recommander au patient d'arrêter le traitement.

Risques professionnels

Parce que RESTASIS[®] se présente sous forme d'émulsion, il peut être à l'origine d'une vision trouble transitoire. Si la vision des patients est trouble, ceux-ci doivent s'abstenir de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine jusqu'à ce que leur vision redevienne claire.

Populations particulières

Femmes enceintes : On ne dispose d'aucunes données satisfaisantes sur l'administration de RESTASIS® chez la femme enceinte. Des études chez les animaux ont montré une toxicité pour la reproduction à des doses maternotoxiques élevées. Veuillez consulter la section intitulée TOXICOLOGIE.

RESTASIS® ne doit pas être administré pendant la grossesse à moins que les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques.

Mères qui allaitent : On sait que la cyclosporine est excrétée dans le lait maternel après l'administration par voie générale, mais l'excrétion dans le lait maternel après l'administration par voie topique n'a fait l'objet d'aucune étude. Bien qu'aucune concentration sanguine du médicament ne soit décelée après l'administration de RESTASIS® par voie topique, la prudence est de mise lorsqu'on administre RESTASIS® à une femme qui allaite.

Administration chez l'enfant : L'innocuité et l'efficacité de RESTASIS® n'ont été étudiées que chez l'adulte.

Administration chez les personnes âgées : Globalement, en ce qui concerne l'innocuité ou l'efficacité, aucune différence entre les patients âgés et les patients jeunes n'a été observée.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

L'effet indésirable le plus fréquemment ressenti après l'administration de RESTASIS® (cyclosporine) en émulsion ophtalmique à 0,05 % p/v est une sensation de brûlure dans l'œil.

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.

Les données combinées de trois essais cliniques clés de phase III montrent que des événements indésirables (effets indésirables) se sont produits chez environ 29 % des patients traités au cours de la première année. La majorité d'entre eux étaient de nature oculaire, d'intensité faible ou modérée, et aucun ne s'est révélé grave. L'effet indésirable signalé le plus souvent était une sensation de brûlure dans l'œil, laquelle a été observée chez environ 17 % des patients au cours de la première année. Le taux de nouveaux signalements était réduit à 5 % après 2 ans. Les effets indésirables du médicament observés à un taux supérieur ou égal à 1 % dans les trois essais cliniques contrôlés par excipient sont présentés ci-dessous.

Tableau 1 : Effets indésirables du médicament liés au traitement signalés pendant les essais cliniques contrôlés par excipient par au moins 1 % des patients du groupe traité par la cyclosporine à 0,05 % (population analysée selon le PVT – données groupées sur 12 mois provenant des études 192371-002, -003 et -501)

Terme utilisé au moment du signalement	Émulsion ophtalmique de cyclosporine à 0,05 % n = 436 (%)	Excipient / cyclosporine à 0,1 %	
		Phase contrôlée de 6 mois – excipient n = 442 (%)	Phase de prolongation de 6 mois – cyclosporine à 0,1 % n = 323 (%)
Organes des sens			
Sensation de brûlure dans l'œil	74 (17,0 %)	29 (6,6 %)	21 (6,5 %)
Irritation oculaire	13 (3,0 %)	7 (1,6 %)	5 (1,5 %)
Sensation de corps étranger	12 (2,8 %)	8 (1,8 %)	2 (0,6 %)
Hyperémie conjonctivale (sans autre indication)	11 (2,5 %)	9 (2,0 %)	7 (2,2 %)
Douleur oculaire	10 (2,3 %)	11 (2,5 %)	5 (1,5 %)
Picotement oculaire	10 (2,3 %)	9 (2,0 %)	7 (2,2 %)
Écoulement oculaire	9 (2,1 %)	7 (1,6 %)	1 (0,3 %)
Photophobie	9 (2,1 %)	3 (0,7 %)	-
Prurit oculaire	8 (1,8 %)	7 (1,6 %)	2 (0,6 %)
Trouble de la vision	8 (1,8 %)	12 (2,7 %)	1 (0,3 %)
Sécheresse oculaire	7 (1,6 %)	2 (0,5 %)	-
Organisme en entier			
Céphalée	7 (1,6 %)	5 (1,1 %)	2 (0,6 %)

Veillez noter que les effets liés au traitement actif sont signalés sur une période de 12 mois et ceux liés à l'excipient, sur une période de 6 mois.

La fréquence des signalements d'effets indésirables était généralement le plus élevée peu après l'instauration du traitement à RESTASIS® et diminuait avec la poursuite du traitement.

Effets indésirables peu fréquents du médicament déterminés au cours des essais cliniques (< 1 %)

Les effets indésirables du médicament observés chez moins de 1 % des patients du groupe traité par la cyclosporine à 0,05 % sur une période de 12 mois dans le cadre des trois essais cliniques contrôlés par excipient sont présentés ci-dessous.

Appareil digestif : xérostomie, nausées, hypertrophie des glandes salivaires, stomatite ulcéreuse

Appareil locomoteur : arthralgie

Système nerveux : étourdissements

Appareil respiratoire : rhinite, infection des sinus

Peau : éruption cutanée, alopecie

Organes des sens : conjonctivite (sans autre indication), œdème palpébral, blépharite, érythème palpébral, asthénopie, chalazion, conjonctivite bactérienne, abrasion de la cornée, infiltrats cornéens, néovascularisation de la cornée, eczéma palpébral, œdème de l'œil, hémorragie conjonctivale, kératite dendritique, kératite ponctuée superficielle, augmentation du larmoiement, douleur à l'oreille, ulcère de la cornée (sans autre indication), kératite ulcéreuse, corps flottants du vitré

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

Jusqu'à maintenant, les effets indésirables signalés après la commercialisation du médicament correspondent aux effets observés pendant les essais cliniques contrôlés par excipient, la majorité des effets signalés étant de nature oculaire. Les effets indésirables qui ont été signalés après la commercialisation du médicament mais qui n'ont pas été observés pendant les essais cliniques sur l'émulsion ophtalmique de cyclosporine à 0,05 % comprennent une enflure de l'œil; des réactions graves d'hypersensibilité comprenant un œdème de Quincke, une enflure du visage et de la langue, un œdème pharyngé, une dyspnée et une urticaire; une sensation de brûlure; un prurit; une lésion superficielle de l'œil (causée par le flacon entrant en contact avec l'œil au cours de l'administration).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Les interactions médicamenteuses n'ont fait l'objet d'aucune étude.

Les médicaments qui agissent sur le cytochrome P450 peuvent nuire au métabolisme de la cyclosporine. Aucune absorption générale de RESTASIS[®] (cyclosporine) en émulsion ophtalmique à 0,05 % p/v n'est décelable après l'administration du médicament par voie ophtalmique. Par conséquent, il ne devrait y avoir aucune interaction entre RESTASIS[®] administré par voie topique et les médicaments administrés par voie générale.

Interactions médicament-médicament

Les interactions avec d'autres médicaments n'ont pas été établies.

Interactions médicament-aliment

Les interactions avec des aliments n'ont pas été établies.

Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec des produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

Effets du médicament sur les essais de laboratoire

Les effets du médicament sur les épreuves de laboratoire n'ont pas été établis.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Aucun élément particulier concernant la posologie ne doit être pris en considération avant l'instauration d'un traitement à RESTASIS[®] (cyclosporine) en émulsion ophtalmique à 0,05 % p/v.

Posologie recommandée et modification posologique

La dose recommandée est une goutte de RESTASIS[®] instillée deux fois par jour dans chaque œil, à environ 12 heures d'intervalle.

Cette dose recommandée est la dose maximale recommandée, et devrait être la dose administrée en dose de départ et tout au long d'un traitement prolongé. Aucun ajustement posologique ne devrait être nécessaire en cas d'affection comorbide compte tenu de la faible disponibilité générale du produit. On dispose de données limitées provenant d'essais cliniques sur l'administration prolongée de RESTASIS[®] (jusqu'à 40 mois), mais on s'attend à ce que l'administration prolongée de ce produit se poursuive.

Administration

Avant d'utiliser ce médicament, il faut agiter le flacon à quelques reprises pour obtenir une émulsion uniforme, blanche et opaque.

L'émulsion contenue dans un flacon à usage unique doit être utilisée immédiatement après l'ouverture et être administrée dans l'œil ou les deux yeux. La quantité restante doit être jetée immédiatement après l'administration.

Il faut conseiller aux patients d'éviter que l'embout du flacon entre en contact avec l'œil ou toute autre surface, car ceci pourrait entraîner la contamination de l'émulsion. Pour empêcher une lésion possible de l'œil, il faut également recommander aux patients d'éviter tout contact du flacon avec l'œil.

RESTASIS[®] ne doit pas être administré pendant que le patient porte des lentilles cornéennes. Les porteurs de lentilles cornéennes devraient les retirer avant l'administration de l'émulsion. Le port de lentilles est possible 15 minutes après l'administration de RESTASIS[®].

RESTASIS[®] peut être administré en même temps que des larmes artificielles. Il faut conseiller aux patients de respecter un intervalle de 15 minutes entre l'administration de RESTASIS[®] et celle des larmes artificielles.

Dose oubliée

Le patient qui oublie une dose de ce médicament doit la prendre aussitôt que possible. Cependant, s'il est presque l'heure de la prochaine dose, il doit sauter la dose oubliée et poursuivre selon la posologie habituelle. Il ne faut pas doubler la dose. La dose ne doit pas dépasser deux gouttes par jour dans l'œil ou les yeux atteints.

SURDOSAGE

Aucun surdosage n'est survenu chez l'humain à la suite de l'administration d'une émulsion ophtalmique de cyclosporine par voie topique. L'administration d'une dose excessive d'une émulsion ophtalmique de cyclosporine par voie topique ne devrait entraîner aucune toxicité oculaire. En raison des faibles concentrations de cyclosporine décelées dans la circulation générale après l'administration d'une émulsion ophtalmique par voie topique, le risque d'intoxication générale à la suite d'une surdose administrée par voie topique est infime.

Un seul flacon d'émulsion de cyclosporine à 0,05 % contient 0,2 mg de cyclosporine. La dose de départ recommandée de NEORAL[®] (cyclosporine) corrigée en fonction du poids, administrée par voie générale aux patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de psoriasis en plaques, est de 2,0 mg/kg/jour. Par conséquent, la dose ingérée par un enfant de 14 kg (30 lb) qui boirait tout le contenu d'un flacon serait environ 140 fois plus faible que la dose de départ recommandée de NEORAL[®].

En cas de surdose soupçonnée, et particulièrement en cas d'ingestion accidentelle, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La cyclosporine est un immunosuppresseur lorsqu'elle est administrée par voie générale.

Chez les patients qui présentent une suppression de la production de larmes que l'on présume être causée par une inflammation oculaire associée à une kératoconjonctivite sèche (KCS), l'émulsion de cyclosporine agirait comme un immunomodulateur partiel. Son mécanisme d'action précis n'est pas connu.

Pharmacodynamique

Il n'a pas été démontré que l'administration de concentrations élevées d'émulsion de cyclosporine améliore la réponse clinique.

Pharmacocinétique

Les concentrations sanguines de cyclosporine A ont été mesurées au moyen d'une technique particulière de chromatographie liquide sous haute pression couplée à une spectrométrie de masse. Après l'administration d'une émulsion ophtalmique de cyclosporine à 0,05 % à des sujets humains deux fois par jour pendant une période maximale de 12 mois, les concentrations sanguines de cyclosporine A étaient inférieures à la limite quantitative de 0,1 ng/mL dans tous les échantillons prélevés. Ces concentrations étaient plus de 6 550 fois inférieures à celles mesurées pendant le traitement par la cyclosporine administrée par voie générale pour des indications ne menaçant pas le pronostic vital. Aucune accumulation du médicament n'a été décelée dans le sang durant 12 mois de traitement par une émulsion ophtalmique de cyclosporine.

Populations particulières et états pathologiques

Insuffisances hépatique et rénale : Compte tenu de la faible disponibilité générale de la cyclosporine administrée sous forme d'émulsion ophtalmique et de l'absence d'accumulation décelable du médicament dans le sang durant 12 mois de traitement à RESTASIS[®] (cyclosporine) en émulsion ophtalmique à 0,05 % p/v, les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique ne devraient être exposés à aucun risque accru à la suite de l'administration de RESTASIS[®].

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

RESTASIS[®] (cyclosporine) en émulsion ophtalmique à 0,05 % p/v doit être conservé à une température comprise entre 15 et 25 °C. Il faut indiquer aux patients de garder les flacons inutilisés dans le plateau refermable.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

RESTASIS[®] (cyclosporine) en émulsion ophtalmique à 0,05 % p/v est disponible sous forme d'émulsion stérile sans agent de conservation offerte en flacon à usage unique de 0,4 mL en polyéthylène basse densité et conditionnée dans un plateau de 30 flacons.

Chaque mL d'émulsion contient 0,5 mg de cyclosporine ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : carbomère copolymère de type A, huile de ricin, glycérine, polysorbate 80, eau purifiée et hydroxyde de sodium pour ajuster le pH.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

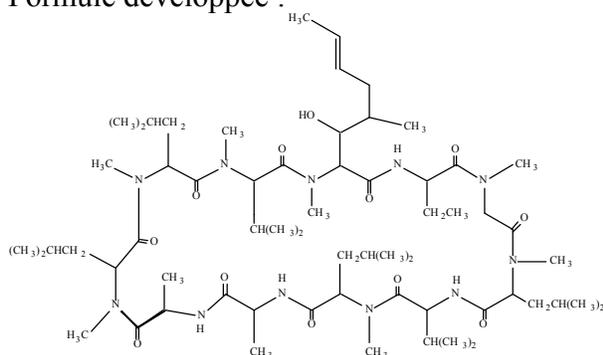
Nom propre : Cyclosporine

Nom chimique : Cyclo[[hydroxy-3 méthyl-4(méthylamino-2) octénoyl-6-(2S,3R,4R)-(E)]
L-aminobutyryl-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]

Formule moléculaire : $C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$

Masse moléculaire : 1202,6

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : La cyclosporine est une poudre fine blanche ou presque blanche, pratiquement insoluble dans l'eau. Son point de fusion est de 148 à 151 °C.

ESSAIS CLINIQUES

Données démographiques et méthodologie des essais

Les détails relatifs aux données démographiques des participants des trois études clés contrôlées par excipient menées auprès de patients atteints de kératoconjonctivite sèche modérée à grave figurent dans le tableau 2 présenté à la page suivante. Toutes les études comportaient l'administration d'une émulsion ophtalmique de cyclosporine deux fois par jour. Dans ces études de phase III, 1 315 patients atteints de kératoconjonctivite sèche modérée à grave ont été inclus dans la population analysée selon le PVT. L'âge des patients variait de 18,4 à 90,3 ans, pour une moyenne (\pm ÉT) de $58,6 \pm 14,0$ ans pour l'ensemble des études. Plus de femmes (82,7 %, 1 087/1 315) que d'hommes (17,3 %, 228/1 315) ont pris part aux études et les participants étaient majoritairement de race blanche (88,2 %, 1 160/1 315).

Tableau 2 – Résumé des données démographiques des patients atteints de kératoconjonctivite sèche modérée à grave participant aux études cliniques

N° de l'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée ¹	Participants à l'étude dans la population analysée selon le PVT	Âge moyen (tranche d'âge)	Sexe, nombre H/F (%)
002	Multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire, contrôlée par excipient, en groupes parallèles	Cyclosporine à 0,05 %, à 0,1 % ou l'excipient deux fois par jour 12 mois (6 mois d'étude contrôlée par excipient suivis d'une prolongation de 6 mois du traitement par la cyclosporine)	405	59,3 (de 21,6 à 90,3)	87 / 318 (21,5 / 78,5)
003	Multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire, contrôlée par excipient	Cyclosporine à 0,05 %, à 0,1 % ou l'excipient deux fois par jour 12 mois (6 mois d'étude contrôlée par excipient suivis d'une prolongation de 6 mois du traitement par la cyclosporine)	472	59,8 (de 24,0 à 90,3)	75 / 397 (15,9 / 84,1)
501	Multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire, contrôlée par excipient	Cyclosporine à 0,05 %, à 0,1 % ou l'excipient deux fois par jour 24 mois (6 mois d'étude contrôlée par excipient suivis d'une prolongation de 18 mois du traitement par la cyclosporine)	438	56,8 (de 18,4 à 88,3)	66 / 372 (15,1 / 84,9)

¹Dans toutes les études, les patients recevant l'excipient sont passés au traitement par la cyclosporine à 0,1 % pendant la période de prolongation du traitement.

Dans ces études, après une phase de traitement initiale d'une durée de 6 mois menée à l'insu, tous les patients ont pu poursuivre le traitement par la cyclosporine (les patients répartis dans le groupe recevant l'excipient pendant la phase initiale du traitement sont passés, à l'insu, à la cyclosporine à 0,1 %).

La méthodologie des trois études comprenait une phase de préinclusion de 2 semaines pendant laquelle on demandait aux patients de cesser la prise concurrente de leur médicament contre la KCS et de s'instiller uniquement REFRESH® dans les deux yeux, au besoin. Les patients qui remplissaient les critères d'admission rigoureux à ce moment ont été admis à la phase de traitement de 6 mois menée à l'insu et contrôlée par excipient. Pendant cette phase, les patients ont été répartis aléatoirement de façon à recevoir de la cyclosporine à 0,05 ou à 0,1 % ou l'excipient habituel (contenant de l'huile de ricin à 1,25 %) à raison d'une goutte dans chaque œil deux fois par jour pendant 6 mois.

Les patients pouvaient poursuivre le traitement à REFRESH[®] pendant cette phase de traitement. Cependant, on leur a demandé de cesser le traitement à REFRESH[®] une semaine avant la visite du 4^e mois et d'essayer de limiter leur utilisation de REFRESH[®] à moins de 8 fois par jour après cette visite et pour le reste de l'essai. Les visites et les évaluations pendant la phase de traitement à l'insu ont été effectuées au début de l'étude et aux 1^{er}, 3^e, 4^e et 6^e mois.

Même si de nombreux résultats dans chacun des essais cliniques montraient la supériorité numérique de la cyclosporine par rapport à l'excipient, les écarts types relativement importants observés indiquaient que la signification statistique n'était habituellement pas démontrée. Comme les trois études clés étaient identiques en ce qui concerne la méthodologie et semblables en ce qui concerne les critères d'inclusion et d'exclusion, une méta-analyse *a posteriori* a été planifiée et menée.

Dans cette méta-analyse, l'efficacité du médicament a été évaluée dans une sous-population des trois études clés caractérisée par une sécheresse oculaire de gravité 2 ou 3. Cette classification fondée sur les lignes directrices de 2007 du Dry Eye Workshop (DEWS) était axée sur la population la plus susceptible de bénéficier d'un traitement par la cyclosporine à 0,05 %, car on s'est rendu compte après le début des essais que la cyclosporine administrée en monothérapie ne pouvait pas atténuer les cas graves (degré de gravité 4 selon la classification du DEWS). La population atteinte de sécheresse oculaire de gravité 2 ou 3 comprenait le sous-groupe de la population analysée selon le PVT ayant obtenu tous les scores suivants au début de l'étude :

- score de coloration cornéenne de 2 à 4;
- score de coloration de la surface totale de l'œil de 5 à 9;
- score > 2 mm/5 min au test de Schirmer avec anesthésie;
- score de vision trouble ≤ 2 .

Les paramètres d'évaluation coprimaires de la méta-analyse étaient l'absence de coloration de la surface totale de l'œil (cornée et conjonctive) et l'absence de vision trouble au 6^e mois. Le paramètre d'efficacité secondaire était la réponse au test de Schirmer avec anesthésie. Un patient répondant à ce test était défini comme un patient présentant au 6^e mois une augmentation égale ou supérieure à 10 mm/5 min par rapport au début de l'étude (le résultat obtenu au 6^e mois moins le résultat obtenu au début de l'étude).

Au 6^e mois, selon le paramètre d'évaluation, la différence entre le groupe recevant la cyclosporine et celui recevant l'excipient en ce qui concerne la proportion de patients répondant au test se situait entre 9 et 12 % environ (voir le tableau 4).

Tableau 3 – Résumé des données démographiques des patients dans le cadre de l'analyse des données regroupées sur les patients atteints de sécheresse oculaire de gravité 2 ou 3 (cyclosporine à 0,05 % et excipient seulement)

N° de l'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Participants à l'étude dans la population atteinte de sécheresse oculaire de gravité 2 ou 3 analysée selon le PVT ¹	Âge moyen (tranche d'âge) ¹	Sexe, nombre H/F (%) ¹
002/003/501	Multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire, contrôlée par excipient, en groupes parallèles	Cyclosporine à 0,05 %, à 0,1 % ou l'excipient deux fois par jour 6 mois d'étude contrôlée par excipient	316	60,6 (de 25 à 90)	67 / 249 (21,2 / 78,8)

¹Comprend uniquement les patients recevant la cyclosporine à 0,05 % ou l'excipient seulement

Tableau 4 – Résultats obtenus au 6^e mois par la population de patients atteints de sécheresse oculaire de gravité 2 ou 3 analysée selon le PVT

N° de l'étude	Paramètre d'évaluation	Proportion de patients ayant obtenu un résultat de 0 (n)		p Risque relatif [IC à 95 %]
		Cyclosporine à 0,05 %	Excipient	
002/003/501	<u>Primaire</u> Patients répondant au test de coloration de la surface totale de l'œil	12,0 % (17/142)	3,1 % (5/160)	0,003 3,8 [1,46, 9,89]
	Patients répondant au test de vision trouble	49,6 % (70/141)	37,7 % (60/159)	0,036 1,32 [1,02, 1,71]
	<u>Secondaire</u> Patients répondant au test de Schirmer avec anesthésie	17,1 % (22/129)	6,2 % (9/146)	0,005 2,68 [1,30, 5,52]

Patients répondant au test de coloration de la surface totale de l'œil : Un patient répondant parfaitement au test de coloration de la surface totale de l'œil était défini comme un patient obtenant un score de 0 à ce test au moment de l'évaluation effectuée au 6^e mois.

La distribution des scores de coloration de la surface totale de l'œil au début des trois études regroupées (002, 003 et 501) était similaire dans le groupe recevant la cyclosporine à 0,05 % et dans celui recevant l'excipient ($p = 0,678$). Le score de coloration de la surface totale de l'œil au début des trois études était de 6,4 dans chacun des deux groupes de traitement.

Au 6^e mois, une proportion statistiquement plus élevée de patients a répondu au test de coloration de la surface totale de l'œil dans le groupe recevant la cyclosporine à 0,05 % que dans celui recevant l'excipient (12,0 % c. à 3,1 %; $p = 0,003$).

Patients répondant au test de vision trouble : Un patient répondant parfaitement au test de vision trouble était défini comme un patient obtenant un score de 0 à ce test au moment de l'évaluation effectuée au 6^e mois. Comme avoir une vision trouble n'était pas nécessaire pour être admis aux différentes études, un patient répondant au test de vision trouble pouvait être un patient dont la vision trouble est redevenue claire ou qui ne présentait pas de vision trouble au 6^e mois.

La distribution des scores de vision trouble au début des trois études regroupées était similaire dans le groupe recevant la cyclosporine à 0,05 % et dans celui recevant l'excipient ($p = 0,868$). Les proportions de patients qui présentaient un score de vision trouble de 2, 1 et 0 au début de chacune des études étaient de 43,2, de 26,4 et de 30,4 %, respectivement, dans le groupe recevant la cyclosporine à 0,05 % et de 46,4, de 21,4 et de 32,1 %, respectivement, dans le groupe recevant l'excipient.

Au 6^e mois, une proportion statistiquement plus élevée de patients a répondu au test de vision floue dans le groupe recevant la cyclosporine à 0,05 % que dans celui recevant l'excipient (49,6 % c. à 37,7 %; $p = 0,036$).

Patients répondant au test de Schirmer avec anesthésie : Un patient répondant parfaitement à ce test était défini comme un patient présentant au 6^e mois une augmentation égale ou supérieure à 10 mm/5 min par rapport au début de l'étude (le résultat obtenu au 6^e mois moins le résultat obtenu au début de l'étude).

Le score obtenu au test de Schirmer avec anesthésie au début des études regroupées était similaire dans le groupe recevant la cyclosporine à 0,05 % et dans celui recevant l'excipient ($p = 0,494$). Le score moyen obtenu au test de Schirmer avec anesthésie au début des études était de 6,2 dans le groupe traité par la cyclosporine à 0,05 % et de 6,5 dans celui traité par l'excipient.

Au 6^e mois, une proportion statistiquement plus élevée de patients a répondu au test de Schirmer avec anesthésie dans le groupe recevant la cyclosporine à 0,05 % que dans celui recevant l'excipient (17,1 % c. à 6,2 %; $p = 0,005$).

Les résultats de la méta-analyse des trois essais cliniques clés ont montré de façon systématique des différences significatives sur le plan statistique au 6^e mois favorisant la cyclosporine à 0,05 % dans le cas des deux paramètres d'évaluation coprimaires, à savoir la proportion de patients ne présentant plus aucune coloration de la surface totale de l'œil et la proportion de patients ne signalant pas de vision trouble. Ces résultats sont appuyés par les différences significatives sur le plan statistique observées en ce qui concerne la proportion de patients présentant une augmentation marquée de la production de larmes, le principal paramètre d'évaluation secondaire.

Analyse en fonction d'une affection sous-jacente (présence ou absence du syndrome de Sjögren) :

L'analyse par sous-groupes des participants aux trois essais clés atteints de sécheresse oculaire de gravité 2 ou 3 en fonction de la présence ou de l'absence d'une affection sous-jacente a démontré

que le traitement par la cyclosporine à 0,05 % procurait de plus grands bienfaits aux patients atteints du syndrome de Sjögren comparativement à l'excipient (patients répondant au test de coloration de la surface totale de l'œil : 17,1 % (7/41) c. à 0 % (0/34), respectivement; $p = 0,014$). Une augmentation du nombre de patients répondant au test de coloration de la surface totale de l'œil a été observée chez les patients qui n'étaient pas atteints du syndrome de Sjögren. Cependant, la différence entre le groupe recevant la cyclosporine à 0,05 % et celui recevant l'excipient était moindre et elle n'était pas significative sur le plan statistique (9,9 % [10/101] c. à 4,0 % [5/126], respectivement; $p = 0,072$).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie

L'administration de cyclosporine par voie topique exerce un effet local seulement et son action est décrite comme étant immunomodulatrice.

Immunomodulation

L'administration de cyclosporine (à une concentration de 0,05 % ou de 0,1 %) par voie topique entraîne une suppression de l'activation des lymphocytes T à un stade précoce (transition de la phase G0 à G1) et une inhibition de la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires dans les tissus à la surface de l'œil (conjonctive et glandes lacrymales accessoires). Ces concentrations sont suffisamment élevées pour être efficaces sans entraîner de toxicité locale apparente. Toutefois, à ces concentrations, la cyclosporine n'inhibe pas la capacité générale (thymique) de l'organisme de répondre aux défis du système immunitaire par l'intermédiaire de la prolifération ou de l'activation des lymphocytes T. Seuls les stades précoces de l'activation des lymphocytes T, et non les stades de cellules effectrices responsables de l'élimination des cellules intruses, sont supprimés. La réponse immunitaire à la surface de l'œil est toujours efficace grâce aux lymphocytes T ainsi qu'aux lymphocytes B, aux cellules phagocytaires et aux autres cellules responsables de l'immunité^{6, 11}.

Une preuve tangible de l'intégrité immunitaire de la surface oculaire est fournie par l'absence d'infections oculaires opportunistes observée chez les animaux et les humains. Par conséquent, l'émulsion topique de cyclosporine exercerait son effet thérapeutique sur l'œil en partie au moyen d'une activité immunomodulatrice localisée plutôt que par un effet immunosuppresseur général sur l'organisme.

Mécanisme d'action cellulaire

Historiquement, la cyclosporine a été administrée par voie générale pour prévenir le rejet au moment d'une greffe d'organe. Son mécanisme d'action au niveau cellulaire est bien connu. À mesure que les lymphocytes T sont activés, un complexe se forme dans le cytoplasme composé de calcineurine (une sérine / thréonine phosphatase dépendante du calcium et de la calmoduline) et du facteur nucléaire des lymphocytes T activés (NF-ATc)⁶. La formation du complexe entraîne la déphosphorylation du NF-ATc et la translocation d'une composante nucléaire (NF-ATn) qui se lie au site promoteur de l'ADN et qui amorce la synthèse de plusieurs facteurs, y compris les cytokines pro-inflammatoires.

La cyclosporine se lie à son récepteur cytoplasmique, la cyclophiline, qui se trouve dans le cytoplasme de pratiquement toutes les cellules épithéliales. Une fois que la liaison est établie, la cyclophiline se fixe au complexe calcineurine et empêche la déphosphorylation du NF-ATc. La translocation d'une composante nucléaire, et par conséquent la fixation au site promoteur de l'ADN, n'a pas lieu et le lymphocyte T ne peut être activé. On pense que la raison pour laquelle il faut compter quelques semaines avant que la cyclosporine soit efficace est qu'elle ne désactive pas les lymphocytes T déjà activés, et qu'elle empêche l'activation de nouvelles cellules.

Il a aussi été démontré que la cyclosporine inhibe l'activation du facteur nucléaire NF- κ B, un facteur qui intervient dans la régulation des gènes de la réponse immunitaire et de la réponse des cytokines pro-inflammatoires, comme le facteur de nécrose tumorale (TNF), l'IL-1, l'IL-2 et l'IL-8^{7, 14}. Elle empêche la synthèse et (ou) la sécrétion de plusieurs cytokines pro-inflammatoires TH1, comme l'IL-2, l'IL-6, l'IFN- γ ^{15, 20}, l'IL-8²² et le TNF- α ¹⁷. Elle est également connue pour exercer une régulation positive sur la sécrétion de cytokines anti-inflammatoires de type TH2, dont l'IL-13²³. On croit que l'IL-13 est l'une des protéines clés qui interviennent dans la régulation de la production de cytokines anti-inflammatoires de type TH2.

Modèle de l'œil sec chez le chien

Les mécanismes cellulaires de la kératoconjonctivite sèche chronique et l'effet de la cyclosporine administrée par voie topique sur le traitement de la sécheresse oculaire ont été évalués à l'aide d'un modèle du syndrome de l'œil sec chez le chien. Quatorze chiens ont été répartis en trois groupes. Le groupe 1 (n = 5) a reçu une émulsion de cyclosporine à une concentration de 0,2 %, à raison de 1 goutte deux fois par jour dans chaque œil pendant 12 semaines. Le groupe 2 (n = 5) a reçu une émulsion de cyclosporine à une concentration de 0,05 %, à raison de 1 goutte deux fois par jour dans chaque œil pendant 12 semaines. Le groupe 3 (n = 4) a reçu un excipient, à raison de 1 goutte deux fois par jour dans chaque œil pendant 12 semaines. Après 12 semaines de traitement, aucune amélioration significative n'a été observée chez les chiens recevant le traitement par la cyclosporine à 0,05 % ou l'excipient. Par conséquent, après une période sans médicament d'au moins un mois, quatre des cinq chiens recevant la cyclosporine à 0,05 % et deux des quatre chiens recevant l'excipient sont passés dans le groupe recevant la cyclosporine à une concentration de 0,2 % en vue d'une évaluation plus approfondie de l'efficacité de la cyclosporine à cette concentration. Ainsi, à la fin de l'étude, le nombre total de chiens atteints du syndrome de l'œil sec recevant le traitement par la cyclosporine à une concentration de 0,2 % était de 11.

Avant le traitement par la cyclosporine, une évaluation par biomicroscopie a montré chez les chiens atteints du syndrome de l'œil sec une surface oculaire sans éclat, très kératinisée, de translucide à opaque et vascularisée. Tous les chiens ont présenté dans une certaine mesure ces manifestations oculaires graves.

Les résultats des biopsies de la conjonctive réalisées avant le traitement ont montré un taux élevé d'infiltration lymphocytaire, signe d'une immunoréactivité locale. Les sections des tissus ont été colorées par la méthode TUNEL (Terminal deoxynucleotidyl Transferase Biotin-dUTP Nick End Labeling) utilisée pour déceler les cellules apoptotiques. L'utilisation de la méthode TUNEL pour l'évaluation des pièces de biopsie a donné des résultats positifs au niveau des cellules acineuses lacrymales. Ces cellules matures sont habituellement stables. Les lymphocytes

infiltrants qui seraient normalement apoptotiques ne présentaient pas, pour un grand nombre d'entre eux, de signes d'apoptose indiquant une activation et une accumulation de ces cellules.

À la 12^e semaine après le traitement (groupe traité par la cyclosporine à 0,2 %), l'évaluation par biomicroscopie a montré une restauration du lustre de la surface oculaire (test de larmes de Schirmer, 10 des 11 chiens atteints de sécheresse oculaire traités par la cyclosporine à 0,2 %), une amélioration du comportement (n = 11) et une tendance à l'amélioration des troubles cliniques, y compris l'élimination de la kératinisation de la cornée et une amélioration de la transparence de la cornée. Parmi les cinq chiens traités par la cyclosporine à 0,05 %, deux ont aussi montré une amélioration similaire des aspects cliniques. Aucune modification n'a été observée dans le groupe recevant l'excipient.

L'évaluation histologique des biopsies pratiquées après le traitement a montré une diminution de l'infiltration excessive de lymphocytes dans la conjonctive et les glandes lacrymales accessoires (n = 5 dans le groupe traité par la cyclosporine à 0,2 %). Aucune amélioration significative n'a été observée dans les groupes recevant l'excipient et la cyclosporine à 0,05 %. De plus, une diminution des résultats positifs a été notée dans les cellules acineuses de l'épithélium des glandes lacrymales soumises à la méthode TUNEL dans les échantillons provenant des animaux traités par la cyclosporine à 0,2 %. Le taux d'apoptose lymphocytaire a diminué à des valeurs plus proches des limites normales dans les glandes lacrymales accessoires et dans la conjonctive.

Chez trois chiens atteints de sécheresse oculaire, un test ELISA spécifique au TGF- β 1 a été réalisé sur des échantillons de larmes avant et après le traitement (dans le groupe traité par la cyclosporine à 0,2 %). Les taux élevés observés dans les échantillons prélevés avant le traitement avaient diminué de plus de 50 % chez deux des chiens traités. Aucun changement n'a été noté chez le dernier chien. Cette augmentation du taux de TGF- β observée au début de l'étude serait une réponse de la surface de l'œil à l'inflammation et aux blessures. La diminution du taux de TGF- β 1 dans les larmes pourrait correspondre à une amélioration ou à une cicatrisation de la surface oculaire.

Pharmacocinétique préclinique :

Métabolisme oculaire

Les tissus oculaires des lapins albinos ne métabolisent pas la cyclosporine. Après l'administration d'une seule goutte de 50 μ L d'une émulsion de ³H-cyclosporine à une concentration de 0,2 % à des lapins albinos mâles et femelles, aucun métabolite de la cyclosporine n'a été décelé dans la conjonctive, la cornée, la sclérotique, l'humeur aqueuse, le corps ciliaire de l'iris, la choroïde, la rétine ou les glandes lacrymales.

Absorption, distribution et élimination oculaires

L'administration topique par voie ophtalmique d'une émulsion de cyclosporine à des lapins albinos et à des chiens (beagle) a entraîné des concentrations élevées dans les tissus à la surface de l'œil et des concentrations relativement faibles dans les tissus internes de l'œil. Après l'instillation d'une émulsion de cyclosporine à 0,2 % dans l'œil, les concentrations du médicament dans les tissus de surface étaient généralement constantes d'une étude à l'autre pour

une espèce donnée, mais elles étaient plus élevées dans la cornée et la sclérotique des lapins que dans celles des chiens après une administration de courte durée. Les concentrations dans la conjonctive étaient pratiquement égales chez les lapins et les chiens. Les concentrations du médicament dans les tissus oculaires internes étaient faibles et assez constantes d'une étude à l'autre pour un modèle animal donné, mais elles étaient plus élevées dans l'humeur aqueuse et le corps ciliaire de l'iris des lapins albinos que dans ceux des chiens de race beagle.

Les concentrations de cyclosporine dans les tissus oculaires des beagles mâles qui avaient reçu une seule goutte de 35 μL d'émulsion de cyclosporine à 0,2 % dans l'œil étaient relativement constantes de 20 minutes à 3 heures après l'administration, pour ensuite diminuer lentement. Après l'administration d'une dose unique d'une émulsion de ^3H -cyclosporine à une concentration de 0,2 %, la C_{max} moyenne chez les beagles mâles était de 1 494 ng-eq/g dans la conjonctive, de 311 ng-eq/g dans la cornée, de 94,6 ng-eq/g dans la sclérotique, de 0,15 ng-eq/mL dans l'humeur aqueuse et de 11,2 ng-eq/g dans le corps ciliaire de l'iris.

Les concentrations dans les tissus oculaires après l'administration d'une émulsion de cyclosporine par voie ophtalmique à des lapins albinos dépendent de la dose reçue pour les préparations dont les concentrations varient de 0,05 % à 0,4 %. Les émulsions de cyclosporine composées de globules ayant un diamètre supérieur à environ 50 μm ont une meilleure biodisponibilité oculaire que les émulsions composées de globules ayant un diamètre inférieur à environ 10 μm , mais elles sont physiquement instables. Les concentrations de cyclosporine dans les tissus oculaires de lapins albinos ayant reçu une goutte de 50 μL d'émulsion de cyclosporine à 0,05 % ou à 0,1 % deux fois par jour dans chaque œil pendant 9,5 jours demeuraient relativement stables jusqu'à 12 heures après l'administration de la dernière dose avant de diminuer lentement. Après l'administration de la dernière dose de l'émulsion de ^3H -cyclosporine à 0,05 %, la C_{max} moyenne chez les lapins albinos était de 643 ng/g dans la conjonctive, de 1 550 ng/g dans la cornée, de 84,5 ng/g dans la sclérotique, de 1,44 ng/mL dans l'humeur aqueuse et de 74,7 ng/g dans le corps ciliaire de l'iris. Après l'administration de la dernière dose de l'émulsion de ^3H -cyclosporine à 0,1 %, la C_{max} moyenne chez les lapins albinos était de 1 970 ng/g dans la conjonctive, de 4 810 ng/g dans la cornée, de 262 ng/g dans la sclérotique, de 7,19 ng/mL dans l'humeur aqueuse et de 246 ng/g dans le corps ciliaire de l'iris.

Les concentrations maximales obtenues au cours d'études menées chez le chien et le lapin montrent que la majeure partie du médicament contenu dans les tissus oculaires demeure dans les couches externes de l'œil et que peu de médicament pénètre dans les tissus internes. Les concentrations élevées de médicament observées dans les tissus à la surface de l'œil comparativement à celles observées dans les tissus internes de l'œil ainsi que les longues demi-vies à la surface de l'œil et dans les tissus internes indiquent que ces tissus agissent comme un réservoir de cyclosporine, retenant le médicament et le libérant lentement sur une longue période de temps. Chez le lapin albinos et le beagle, les demi-vies du médicament dans la conjonctive, la cornée et la sclérotique après l'administration de plusieurs doses par voie ophtalmique étaient supérieures à 24 heures. En raison de ces longues demi-vies, les variations entre les concentrations oculaires minimale et maximale sont faibles à l'intérieur d'un intervalle posologique, assurant par conséquent une exposition continue au médicament des tissus à la surface de l'œil associés à la sécheresse oculaire.

La cyclosporine ne se lie pas à la mélanine. La C_{\max} moyenne dans le corps ciliaire de l'iris après l'administration par voie ophtalmique d'une dose unique d'une émulsion de cyclosporine à 0,2 % était de 63,5 ng/g chez le lapin albinos et de 11,2 ng-eq/g chez le beagle. Bien qu'il y ait eu des différences entre la taille des gouttes administrées chez le lapin (50 μ L) et le chien (35 μ L) au cours des études pharmacocinétiques, les concentrations tissulaires chez ces deux espèces étaient comparables et, en fait, avaient tendance à être inférieures chez les espèces aux yeux pigmentés. Pendant l'administration du médicament deux fois par jour pendant une semaine chez le chien, la C_{\max} moyenne dans le corps ciliaire de l'iris et dans la choroïde et la rétine a augmenté de seulement 219 % et 77 %, respectivement, ce qui confirme l'absence de liaisons importantes avec la mélanine chez ces animaux. Compte tenu de l'absence d'accumulation importante dans le corps ciliaire de l'iris et dans la choroïde et la rétine du chien, il est peu probable que le médicament se lie à la mélanine chez les animaux aux yeux pigmentés et chez les humains.

Pharmacocinétique clinique :

Après l'administration par voie ophtalmique d'une émulsion de cyclosporine, les concentrations sanguines de cyclosporine A ont été mesurées dans le sang humain à l'aide d'une technique de chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (CPL/SM-SM) spécifique à la cyclosporine A. La limite quantitative inférieure était de 0,1 ng/mL.

Des échantillons sanguins prélevés dans le cadre d'études de phase II et de phase III portant sur l'administration d'émulsions de cyclosporine par voie ophtalmique ont montré que les concentrations sanguines étaient à peine décelables et qu'elles étaient plusieurs fois inférieures à celles mesurées durant les traitements homologués par la cyclosporine administrés par voie générale contre la polyarthrite rhumatoïde et le psoriasis.

Les concentrations sanguines de cyclosporine A ont été déterminées au cours d'une étude portant sur l'innocuité, la tolérabilité et l'efficacité de la cyclosporine chez 162 patients atteints de sécheresse oculaire modérée à grave. Des hommes et des femmes ont instillé une goutte d'environ 28,5 μ L d'une émulsion d'un excipient ou d'une émulsion de cyclosporine à 0,05, à 0,1, à 0,2 ou à 0,4 % deux fois par jour dans chaque œil pendant 12 semaines dans le cadre d'une étude à répartition aléatoire et à double insu menée en groupes parallèles.

Dans chaque groupe traité, des échantillons sanguins ont été prélevés chez 28 à 33 patients le matin, au moment où les concentrations étaient minimales (C_{\min}) après 1, 4 et 12 semaines de traitement. Après 12 semaines de traitement, des échantillons sanguins ont aussi été recueillis chez environ 18 patients, 1, 2 et 4 heures après l'administration de la dernière dose. Les concentrations sanguines de cyclosporine A ont été mesurées à l'aide d'une technique de CPL/SM-SM sensible et sélective, avec une limite quantitative de 0,1 ng/mL. La C_{\max} a été définie comme la concentration la plus élevée observée 1, 2 ou 4 heures après l'administration à la semaine 12.

Tableau 5 : Concentrations minimales et maximales de cyclosporine A dans le sang humain après l'administration par voie ophtalmique d'une émulsion de cyclosporine à 0,05, 0,1, 0,2 ou 0,4 % deux fois par jour dans chaque œil pendant 12 semaines.

Émulsion de cyclosporine	C _{min} (ng/mL) ^a	C _{max} (ng/mL) ^b
0,05 %	< 0,1 ^c	< 0,1 ^c
0,1 %	< 0,1 à 0,102	< 0,1 ^c
0,2 %	< 0,1 à 0,108	< 0,1 à 0,144
0,4 %	< 0,1 à 0,157	< 0,1 à 0,158

^a concentrations minimales de 28 à 33 patients par groupe pendant une période de 12 semaines de traitement

^b n = de 3 à 5 patients par groupe après une période de 12 semaines de traitement

^c inférieure à la limite quantitative

Les données pharmacocinétiques des C_{min} et des C_{max} sanguines à la 12^e semaine sont résumées dans le tableau 5. La cyclosporine A n'était pas décelable dans le sang des patients recevant l'excipient ou durant la période précédant l'étude. L'administration par voie ophtalmique d'émulsions de cyclosporine à une concentration allant jusqu'à 0,4 % a donné des concentrations sanguines de cyclosporine A inférieures à 0,2 ng/mL après l'administration du médicament par voie topique deux fois par jour pendant 12 semaines. Les concentrations sanguines minimales chez la plupart des 120 patients étaient inférieures à 0,1 ng/mL. Seulement cinq patients ont obtenu des concentrations minimales quantifiables et celles-ci étaient toutes inférieures à 0,160 ng/mL. La comparaison des concentrations sanguines minimales mesurées à la 1^{re}, à la 4^e et à la 12^e semaine montre qu'aucune accumulation importante du médicament ne survient pendant la période d'administration de 12 semaines. Les C_{max} sanguines variaient de moins de 0,1 ng/mL à 0,158 ng/mL. Dans l'ensemble, les résultats de cette étude montrent que l'instillation par voie ophtalmique d'une émulsion de cyclosporine à une concentration variant de 0,05 à 0,4 % provoquait une très faible exposition générale à la cyclosporine A.

Les concentrations sanguines de cyclosporine A ont été déterminées au cours d'une étude sur l'innocuité et l'efficacité des émulsions ophtalmiques de cyclosporine menée auprès d'environ 300 patients atteints de sécheresse oculaire modérée à grave. Durant l'étude à répartition aléatoire et à double insu menée en groupes parallèles, les hommes et les femmes ont instillé une goutte d'une émulsion d'un excipient ou une goutte d'une émulsion de cyclosporine à 0,05 ou à 0,1 % deux fois par jour dans chaque œil pendant 6 mois. Après six mois de traitement, les patients du groupe traité par l'émulsion de cyclosporine à 0,05 % sont passés au traitement par l'émulsion de cyclosporine à 0,1 % avant de poursuivre le traitement 2 fois par jour pendant 12 mois.

Des échantillons de sang ont été prélevés immédiatement avant la dose du matin chez 113 patients après 1 mois de traitement et chez 94 patients après 6 mois, puis les concentrations sanguines minimales de cyclosporine A contenues dans les échantillons ont été mesurées à l'aide d'une technique de CPL/SM-SM sensible et sélective, avec une limite quantitative de 0,1 ng/mL.

Les concentrations minimales de cyclosporine A ont été quantifiables dans seulement six échantillons provenant de six patients différents : trois après un mois de traitement et trois après six mois. Une des concentrations était de 0,299 ng/mL et les cinq autres étaient inférieures ou égales à 0,144 ng/mL. Parmi les trois patients dont la concentration sanguine de cyclosporine A

était quantifiable après trois mois, deux avaient une concentration inférieure à la limite quantitative après six mois et un patient n'a pas fourni d'échantillon au 6^e mois. Les trois patients dont la concentration sanguine de cyclosporine A était quantifiable après six mois avaient une concentration sanguine inférieure à la limite quantitative après trois mois. À l'exception de ces six cas, toutes les autres concentrations minimales mesurées étaient inférieures à la limite quantitative de 0,1 ng/mL.

Les concentrations sanguines de cyclosporine A ont été déterminées au cours d'un intervalle posologique dans une étude de phase III sur l'innocuité et l'efficacité des émulsions ophtalmiques de cyclosporine chez les patients atteints de sécheresse oculaire modérée à grave. Le but consistait à quantifier la C_{max} et l'ASC₀₋₁₂ de la cyclosporine A dans le sang durant un traitement topique par des émulsions ophtalmiques de cyclosporine à une concentration de 0,05 et de 0,1 %.

Au cours de l'étude à répartition aléatoire et à double insu menée en groupes parallèles, les hommes et les femmes ont instillé une goutte d'une émulsion d'un excipient ou une goutte d'une émulsion de cyclosporine à 0,05 ou à 0,1 % deux fois par jour dans chaque œil pendant 6 mois. Après 6 mois, les patients recevant l'émulsion de l'excipient ont commencé le traitement par l'émulsion de cyclosporine à 0,1 %, tandis que les patients traités par l'émulsion de cyclosporine à 0,05 ou à 0,1 % ont poursuivi leur traitement sans modification. Des échantillons de sang ont été prélevés chez 26 patients du 9^e au 12^e mois, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 et 12 heures après la dose du matin. Les concentrations sanguines de cyclosporine A dans ces échantillons ont été mesurées à l'aide d'une technique de CPL/SM-SM sensible et sélective, avec une limite quantitative de 0,1 ng/mL.

Parmi les 208 échantillons sanguins prélevés après l'administration de la dose auprès de 26 patients, seulement 3 échantillons provenant de 3 patients différents contenaient une concentration de cyclosporine quantifiable. Ces données sont les suivantes : 0,102 ng/mL 1 heure après l'administration, 0,104 ng/mL 2 heures après et 0,105 ng/mL 3 heures après. Un de ces trois patients avait reçu l'émulsion de cyclosporine à 0,1 % pendant 9 à 12 mois, tandis que les deux autres avaient reçu l'émulsion de l'excipient pendant les 6 premiers mois de l'étude puis l'émulsion de cyclosporine à 0,1 % de 3 à 6 mois avant le prélèvement des échantillons sanguins. Les concentrations mesurées dans les 205 autres échantillons étaient inférieures à la limite quantitative de 0,1 ng/mL.

TOXICOLOGIE

Les chercheurs de trois études précliniques portant sur l'innocuité ont évalué les effets locaux et généraux de l'administration répétée d'une émulsion ophtalmique de cyclosporine. L'espèce la plus sensible aux réactions oculaires, le lapin néo-zélandais blanc, a été utilisée dans deux études. Une espèce aux yeux pigmentés, le chien, a été utilisée dans une autre étude. La méthodologie et les résultats des études sont présentés dans les tableaux 7 à 9.

Dans les études d'innocuité effectuées sur des animaux, on a utilisé une posologie élevée, en administrant une émulsion de cyclosporine à des concentrations allant jusqu'à 0,4 %, à raison d'une goutte dans un œil jusqu'à 6 fois par jour. Cette posologie correspond à 12 fois la dose

recommandée, soit l'administration d'une goutte d'émulsion de cyclosporine par œil deux fois par jour. Les chiens et les lapins (qui ont une masse corporelle d'environ 7 à 20 fois inférieure, respectivement, à celle d'un humain de 60 kg) ont été exposés à des doses oculaires élevées pour que l'on puisse évaluer l'effet d'une forte exposition générale et l'innocuité de la cyclosporine administrée par voie topique.

Innocuité oculaire

Dans l'étude de toxicité subchronique, les émulsions ophtalmiques de cyclosporine (à 0,05 %, à 0,2 % et à 0,4 %) administrées aux lapins pendant 3 mois ont été bien tolérées localement. Les seuls effets liés au traitement étaient une gêne oculaire et une hyperémie conjonctivale, toutes deux bénignes et passagères. Aucun changement microscopique lié au médicament n'a été observé dans les yeux des animaux.

De même, dans les études de toxicité chronique, les émulsions ophtalmiques de cyclosporine administrées aux lapins pendant 6 mois et aux chiens pendant 52 semaines ont été bien tolérées localement. Les seuls effets liés au traitement étaient une gêne oculaire et une hyperémie conjonctivale, toutes deux bénignes et passagères, lesquelles ont été constatées dans l'étude menée chez le lapin. Aucun changement microscopique lié au médicament n'a été observé dans les yeux des animaux.

Innocuité générale

Les résultats des études de 3 mois et de 6 mois chez le lapin et ceux de l'étude de 1 an chez le chien ont montré que l'administration par voie ophtalmique d'une émulsion de cyclosporine à des concentrations allant jusqu'à 0,4 % à raison d'une goutte dans un œil jusqu'à 6 fois par jour n'entraînait pas de toxicité générale. Aucune modification dans les reins, organes cibles de la toxicité générale par la cyclosporine, ni dans le foie n'a été observée. On n'a noté aucun changement dans les organes et les tissus, y compris les organes associés au système immunitaire (rate, thymus, ganglions lymphatiques). De plus, aucune modification n'a été remarquée dans le sang périphérique (globules blancs et lymphocytes), ce qui indique que le traitement n'a pas de répercussion sur le système immunitaire général.

Chez les greffés recevant des doses élevées de cyclosporine par voie générale, de rares cas de troubles de la vision causés par des modifications de la morphologie du cerveau ont été observés^{10, 13, 16}. Cependant, aucune neurotoxicité n'a été constatée après l'administration de cyclosporine par voie topique dans ces études d'innocuité menées chez l'animal. Aucun des tissus oculaires n'a été touché.

Les concentrations sanguines de cyclosporine A étaient systématiquement faibles, même avec les schémas posologiques élevés utilisés dans ces études. La majorité des concentrations sanguines individuelles des animaux étaient inférieures à 1,0 ng/mL.

Tableau 6 : Étude de toxicité oculaire et générale d'une durée de trois mois suivie d'une période de rétablissement de 1 mois chez le lapin néo-zélandais blanc

Espèce et race	Nombre d'animaux par groupe	Émulsions	Dose et voie d'administration	Durée du traitement	Paramètres mesurés	Résultats
Lapin néo-zélandais blanc	10 mâles et 10 femelles par groupe 8 animaux par sexe et par groupe ont été sacrifiés après 3 mois 2 animaux par sexe et par groupe ont été sacrifiés après la période de rétablissement de 1 mois	Excipient de l'émulsion de cyclosporine à 0,4 %, 3 f.p.j. à intervalles d'environ 3 h Cyclosporine à 0,05 %, 3 f.p.j. à intervalles d'environ 3 h Cyclosporine à 0,2 %, 3 f.p.j. à intervalles d'environ 3 h Cyclosporine à 0,4 %, 3 f.p.j. à intervalles d'environ 3 h	Une goutte d'environ 40 µL dans un œil seulement	3 mois suivis d'une période de rétablissement de 1 mois	Observations cliniques, observations macroscopiques des yeux, examens par ophtalmoscopie et à la lampe à fente, poids corporel, analyses sanguines, chimie du sang, concentration sanguine du médicament, poids des organes et examens macroscopiques et microscopiques	<p>Une gêne oculaire bénigne et passagère, durant dans la plupart des cas moins de 30 secondes, a été observée chez tous les animaux, y compris ceux recevant l'excipient. Une hyperémie conjonctivale légère et passagère, liée à la dose, a été observée pendant toute la durée du traitement. Aucun effet lié au médicament n'a été observé sur les signes cliniques, les examens à la lampe à fente et les examens par biomicroscopie et ophtalmoscopie, le poids corporel, les analyses sanguines, la chimie du sang, le poids des organes et les examens macroscopiques et microscopiques.</p> <p>Les concentrations sanguines de cyclosporine A chez les lapins traités par l'émulsion de cyclosporine à 0,05 % étaient généralement inférieures à la limite quantitative de 0,2 ng/mL. Chez les deux sexes confondus, les C_{max} moyennes étaient de 1,48 et de 0,721 ng/mL après 3 mois de traitement par l'émulsion de cyclosporine à 0,2 et à 0,4 %, respectivement. Les C_{max} sanguines individuelles les plus élevées, soit 2,79 et 8,58 ng/mL, ont été mesurées chez un lapin recevant de la cyclosporine à 0,4 % et chez un autre recevant de la cyclosporine à 0,2 %, respectivement. À l'exception de ces deux concentrations, la majorité des concentrations sanguines individuelles des animaux recevant de la cyclosporine à 0,2 et à 0,4 % étaient inférieures à 1,0 ng/mL. Chez les lapins, les valeurs d'ASC_{0-dern} moyennes après l'administration des émulsions ophtalmiques de cyclosporine à 0,2 et à 0,4 % étaient de 4,52 et de 4,28 ng·h/mL, respectivement.</p>

Abréviations : C_{max} = concentration maximale; ASC_{0-dern} = aire sous la courbe de la concentration tissulaire en fonction du temps, à partir de l'instillation de la dose jusqu'au moment du dernier prélèvement ou jusqu'au moment du dernier prélèvement où la concentration de cyclosporine A était quantifiable (dern).

Tableau 7 : Étude de toxicité oculaire et générale d'une durée de six mois suivie d'une période de rétablissement de deux mois chez le lapin néo-zélandais blanc

Espèce et race	Nombre d'animaux par groupe	Émulsions	Dose et voie d'administration	Durée du traitement	Paramètres mesurés	Résultats
Lapin néo-zélandais blanc	<p>15 mâles et 15 femelles par groupe</p> <p>10 animaux par sexe et par groupe ont été sacrifiés après 6 mois</p> <p>5 animaux par sexe et par groupe ont été sacrifiés après la période de rétablissement de 2 mois</p> <p>Trois animaux satellites par sexe, affectés au groupe recevant la concentration de 0,4 %, 6 f.p.j., ont été utilisés pour déterminer la concentration sanguine du médicament au 8^e jour</p>	<p>Excipient de l'émulsion de cyclosporine à 0,2 %, 3 f.p.j. à intervalles d'environ 3 h</p> <p>Excipient de l'émulsion de cyclosporine à 0,4 %, 6 f.p.j. à intervalles d'environ 2 h</p> <p>Cyclosporine à 0,05 %, 3 f.p.j. à intervalles d'environ 3 h</p> <p>Cyclosporine à 0,2 %, 3 f.p.j. à intervalles d'environ 3 h</p> <p>Cyclosporine à 0,4 %, 3 f.p.j. à intervalles d'environ 3 h</p> <p>Cyclosporine à 0,4 %, 6 f.p.j. à intervalles d'environ 2 h</p>	Une goutte d'environ 40 µL dans un œil seulement	6 mois suivis d'une période de rétablissement de 2 mois	Observations cliniques, observations macroscopiques des yeux, examens par ophtalmoscopie et à la lampe à fente, poids corporel, analyses sanguines, chimie du sang, concentration sanguine du médicament, poids des organes et examens macroscopiques et microscopiques	<p>Une gêne oculaire bénigne et passagère, durant dans la plupart des cas moins de 30 secondes, a été observée chez tous les animaux, y compris ceux recevant l'excipient. Une hyperémie conjonctivale légère et passagère a été observée plus fréquemment chez les animaux traités par la cyclosporine que chez les animaux témoins. Au cours de la 1^{re} semaine de l'étude, des cas sporadiques d'iritis de très légère à légère et une faible rougeur de l'humeur aqueuse ont été observés chez les animaux traités par la cyclosporine, mais ces manifestations n'ont pas persisté plus de 2 jours et n'étaient pas liées à la dose. Aucune observation macroscopique n'a été notée pendant la période de rétablissement. L'hyperémie observée à l'œil nu a été confirmée par des examens à la lampe à fente au 1^{er} mois, au 3^e mois et à la fin de la période de traitement, moment où une congestion conjonctivale légère à modérée et un écoulement léger ont été observés dans tous les groupes traités sauf chez les témoins recevant l'excipient de l'émulsion à 0,2 %. Aucun effet lié au médicament n'a été observé sur les signes cliniques, les examens par ophtalmoscopie, le poids corporel, les analyses sanguines, la chimie du sang, le poids des organes et les examens macroscopiques et microscopiques.</p> <p>Les concentrations sanguines de cyclosporine A étaient faibles et augmentaient d'une façon moins importante que si elles avaient été proportionnelles à la dose. Chez les deux sexes confondus, les C_{max} moyennes dans les groupes traités par les émulsions de cyclosporine à 0,05 %, à 0,2 %, à 0,4 % 3 f.p.j. et à 0,4 % 6 f.p.j. après 6 mois de traitement étaient de 0,328, de 0,997, de 0,570 et de 1,36 ng/mL, respectivement. La concentration sanguine individuelle maximale de cyclosporine A la plus élevée, qui était de 3,75 ng/mL, a été mesurée chez un lapin recevant l'émulsion de cyclosporine à 0,2 %. La majorité des C_{max} sanguines individuelles étaient inférieures à 1,0 ng/mL. Les ASC_{0-dern} moyennes ($6,5 \leq_{dern} \leq 24$ heures) à ces doses étaient de 3,48, de 9,25, de 6,85 et de 16,7 ng-h/mL, respectivement.</p>

Abréviations : C_{max} = concentration maximale; ASC_{0-dern} = aire sous la courbe de la concentration tissulaire en fonction du temps, à partir de l'instillation de la dose jusqu'au moment du dernier prélèvement ou jusqu'au moment du dernier prélèvement où la concentration de cyclosporine A était quantifiable (dern).

Tableau 8 : Étude de 52 semaines sur la toxicité oculaire et générale de la cyclosporine suivie d'une période de rétablissement de 8 semaines chez le chien

Espèce et race	Nombre d'animaux par groupe	Émulsions	Dose et voie d'administration	Durée du traitement	Paramètres mesurés	Résultats
Chien, beagle	6 mâles et 6 femelles par groupe 4 animaux par sexe et par groupe ont été sacrifiés après 52 semaines 2 animaux par sexe et par groupe ont été sacrifiés après la période de rétablissement de 8 semaines	Excipient de l'émulsion de cyclosporine à 0,4 %, 6 f.p.j. à intervalles d'environ 2 h Cyclosporine à 0,1 %, 3 f.p.j. à intervalles d'environ 3 h Cyclosporine à 0,2 %, 3 f.p.j. à intervalles d'environ 3 h Cyclosporine à 0,4 %, 6 f.p.j. à intervalles d'environ 2 h	Une goutte d'environ 40 µL dans un œil seulement	52 semaines suivies d'une période de rétablissement de 8 semaines	Observations cliniques, observations macroscopiques des yeux, examens par ophtalmoscopie et à la lampe à fente, poids corporel, consommation d'aliments, analyses sanguines, chimie du sang, analyses d'urine, tension artérielle, électrocardiographie, concentration sanguine du médicament, poids des organes et examens macroscopiques et microscopiques	Aucun signe de gêne oculaire n'a été associé à l'instillation de gouttes dans les yeux d'aucun des chiens. Une rougeur de la conjonctive a été observée sporadiquement chez certains animaux à la fois dans le groupe recevant l'excipient que dans celui recevant le traitement par la cyclosporine, mais rien ne laisse croire à une réponse liée à la dose. On a observé une tendance à l'augmentation du larmolement de l'œil traité chez les animaux recevant l'émulsion de cyclosporine à 0,4 %. Aucune modification n'a été notée lors des examens par ophtalmoscopie et à la lampe à fente. Aucun effet lié au médicament n'a été observé sur les signes cliniques, le poids corporel, la consommation d'aliments, les analyses sanguines, la chimie du sang, les analyses d'urine, la tension artérielle, l'électrocardiographie, le poids des organes et les examens macroscopiques et microscopiques. La concentration sanguine maximale de cyclosporine A après l'instillation d'une émulsion à 0,1 % 3 f.p.j., à 0,2 % 3 f.p.j. et à 0,4 % 6 f.p.j. était inférieure à 1,2 ng/mL. Les C_{max} sanguines moyennes après l'instillation d'une émulsion de cyclosporine à 0,1 % 3 f.p.j., à 0,2 % 3 f.p.j. et à 0,4 % 6 f.p.j. pendant 49 semaines étaient de 0,299, de 0,459 et de 0,675 ng/mL, respectivement. Les ASC_{0-dern} moyennes ($9 \leq_{dern} \leq 24$ heures) après l'administration d'une émulsion de cyclosporine à 0,1 % 3 f.p.j., à 0,2 % 3 f.p.j. et à 0,4 % 6 f.p.j. étaient de 2,35, de 3,39 et de 9,55 ng·h/mL, respectivement. La C_{max} et l' ASC_{0-dern} moyennes indiquaient que les concentrations sanguines étaient liées à la dose. Des comparaisons entre les concentrations minimales (C_{min}), les C_{max} et les ASC_{0-dern} obtenues durant la 1 ^{re} et la 49 ^e semaine pour chaque groupe traité n'ont montré aucune accumulation importante de médicament dans l'organisme des animaux.

Abréviations : C_{max} = concentration maximale; ASC_{0-dern} = aire sous la courbe de la concentration tissulaire en fonction du temps, à partir de l'instillation de la dose jusqu'au moment du dernier prélèvement ou jusqu'au moment du dernier prélèvement où la concentration de cyclosporine A était quantifiable (dern).

Carcinogénèse et mutagénèse:

Des études de cancérogénicité générale ont été menées chez des souris et des rats des deux sexes. Au cours de l'étude de 78 semaines menée chez la souris sur l'administration par voie orale (dans les aliments) de doses de 1, de 4 et de 16 mg/kg/jour, des données probantes, statistiquement significatives, ont montré une tendance aux lymphomes lymphocytiques chez les femelles et une incidence accrue de carcinomes hépatocellulaires chez les mâles recevant la dose moyenne, une augmentation dépassant nettement les valeurs obtenues chez les témoins.

Au cours de l'étude de 24 mois menée chez le rat sur l'administration par voie orale (dans les aliments) du médicament à des doses de 0,5, de 2 et de 8 mg/kg/jour, le taux d'adénome des cellules des îlots pancréatiques observé dans le groupe recevant la dose faible dépassait de façon significative celui observé dans le groupe témoin. Les cas de carcinomes hépatocellulaires et d'adénomes des cellules des îlots pancréatiques n'étaient pas liés à la dose. Les doses faibles chez la souris et le rat étaient environ 1 000 et 500 fois plus élevées, respectivement, que la dose quotidienne recommandée chez l'humain, soit une goutte (28 µL) d'une émulsion ophtalmique de cyclosporine à 0,05 % deux fois par jour dans chaque œil chez une personne de 60 kg (0,001 mg/kg/jour), en supposant que toute la dose soit absorbée.

Le test d'Ames, l'essai V79-HGPRT, le test du micronoyau chez la souris et le hamster chinois, le test d'aberrations chromosomiques sur cellules de moelle osseuse de hamster chinois, le test de létalité dominante chez la souris et le test de réparation de l'ADN mené sur le sperme de souris traitées ont été réalisés et montrent que la cyclosporine n'a aucun pouvoir mutagène ou génotoxique. Une étude analysant l'induction par la cyclosporine d'échanges de chromatides sœurs (SCE) *in vitro* dans des lymphocytes humains a montré des signes d'un effet positif (c.-à-d. une induction de SCE).

Toxicologie de la reproduction:

Aucun signe de tératogénicité n'a été observé chez les rats ou les lapins recevant par voie orale des doses de cyclosporine allant jusqu'à 17 mg/kg/jour ou 30 mg/kg/jour, respectivement, durant l'organogénèse. Ces doses chez le rat et le lapin étaient environ 17 000 et 30 000 fois plus élevées, respectivement, que la dose quotidienne recommandée chez l'humain, soit une goutte (28 µL) d'une émulsion ophtalmique de cyclosporine à 0,05 % deux fois par jour dans chaque œil chez une personne de 60 kg (0,001 mg/kg/jour), en supposant que toute la dose soit absorbée.

Au cours des études de reproduction, des effets indésirables ont été observés chez le rat, seulement à des doses toxiques pour les mères. Aux doses toxiques (30 mg/kg/jour chez le rat et 100 mg/kg/jour chez le lapin), la solution orale de cyclosporine, USP, s'est révélée toxique pour les embryons et les fœtus comme le montrent l'augmentation de la mortalité pré et postnatale, la diminution du poids des fœtus ainsi que les retards dans la formation du squelette qui y sont liés. Ces doses sont 30 000 et 100 000 fois supérieures, respectivement, à la dose quotidienne recommandée chez l'humain, soit une goutte (28 µL) d'une émulsion ophtalmique de cyclosporine à 0,05 % deux fois par jour dans chaque œil chez une personne de 60 kg (0,001 mg/kg/jour), en supposant que toute la dose soit absorbée.

La progéniture des rates recevant 45 mg/kg/jour de cyclosporine par voie orale (une dose toxique pour la mère) à partir du 15^e jour de gestation jusqu'au 21^e jour de postpartum présentait une augmentation du taux de mortalité postnatale; cette dose est 45 000 fois supérieure à la dose quotidienne administrée par voie topique recommandée chez l'humain, soit 0,001 mg/kg/jour, en supposant que toute la dose soit absorbée. Aucun effet indésirable n'a été observé à des doses administrées par voie orale allant jusqu'à 15 mg/kg/jour (15 000 fois la dose quotidienne recommandée chez l'humain).

RÉFÉRENCES

1. Anonyme. Rapport de 2007 du International Dry Eye WorkShop (DEWS). *The Ocular Surface*, avril 2007;5(2):65-204.
2. Barber LD, Pflugfelder SC, Tauber J, Foulks GN. Phase III safety evaluation of cyclosporine 0.1% ophthalmic emulsion administered twice daily to dry eye disease patients for up to 3 years. *Ophthalmology* 2005;112(10):1790-1794.
3. Baudouin C, Brignole F, Pisella P, De Saint Jean M, Goguel A. Flow cytometric analysis of the inflammatory marker HLA DR in dry eye syndrome: Results from 12 months of randomized treatment with topical cyclosporin A. Dans : Sullivan David A, éd. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Volume 506. Lacrimal Gland, Tear Film, and Dry eye Syndrome Basic Science and Clinical Relevance. Part B. 233 Spring Street, New York, New York 10013: Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York 2002; 506:761-769.
4. Behrens A, Doyle JJ, Stern L, *et al.* Dysfunctional Tear Syndrome: a Delphi approach to treatment recommendations. *Cornea* 2006;25(8):900-907.
5. Belin MW, Bouchard CS, Phillips TM. Update on topical cyclosporin A: background, immunology, and pharmacology. *Cornea* 1990;9:184-195.
6. Borel JF, Baumann G, Chapman I, Donatsch P, *et al.* *In Vivo* pharmacological effects of cyclosporin and some analogues. *Adv Pharmacol* 1996:115-246.
7. Boss V, Wang X, Koppelman LF, *et al.* Histamine induces nuclear factor of activated T cell-mediated transcription and cyclosporin A-sensitive interleukin-8 mRNA expression in human umbilical vein endothelial cells. *Mol Pharmacol* 1998;54:264-72.
8. Donnenfeld E, Pflugfelder SC. Topical ophthalmic cyclosporine: Pharmacology and clinical uses. *Surv Ophthalmol* 2009;54(3):321-338.
9. Gao J, Schwalb TA, Addeo JV, *et al.* The role of apoptosis in the pathogenesis of canine Keratoconjunctivitis Sicca: The effect of topical cyclosporin A therapy. *Cornea* 1998;17(6):654-63.
10. Ghalie R, Fitzsimmons WE, Bennett D, *et al.* Cortical blindness: a rare complication of cyclosporine therapy. *Bone Marrow Transplant* 1990;6:147-149.
11. Kahan BD. Drug Therapy. Cyclosporine. *New Eng J Med* 1989;321:1725-38.
12. Kunert KS Tisdale AS, Gipson IK. Goblet cell numbers and epithelial proliferation in the conjunctiva of patients with dry eye syndrome treated with cyclosporine. *Arch Ophthalmol* 2002;120(3):330-337.
13. Memon M, deMagalhaes-Silverman M, Bloom EG, *et al.* Reversible cyclosporine-induced cortical blindness in allogeneic bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1995;15:283-286.
14. Meyer S, Kohler G, Joly A, *et al.* Cyclosporine A is an uncompetitive inhibitor of proteasome activity and prevents NF- κ B activation. *FEBS Letters* 1997;41(3):354-8.
15. Mitruka SN, Pham SM, Zeevi A, Li S, Cai J, Burckart GJ, Yousem SA, Keenan RJ, Griffith BP. Aerosol cyclosporin prevents acute allograft rejection in experimental lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115(1):28-36.
16. Nussbaum ES, Maxwell RE, Bitterman PB, *et al.* Cyclosporine A toxicity presenting with acute cerebellar edema and brainstem compression. *J Neurosurg* 1995;82:1068-1070.

17. Pette M, Pette DF, Muraro PA, Martin R, McFarland HF. *In vitro* modulation of human, auto reactive MBP-specific CD4+ T-cell clones by ciclosporin A. *J Neuroimmunol* 1997;76(1-2):91-9.
18. Pflugfelder SC, Solomon A, Stern ME. The diagnosis and management of dry eye; A twenty-five-year review. *Cornea* 2000;19(5):644-649.
19. Monographie de produit de NEORAL[®] / SANDIMMUNE[®] 2008.
20. Schliephake H, Redecker K, Schmelzeisen R, Maschek H. Cytokines and cytokine receptors in mouth mucosa of immune suppressed patients. *Mund Kiefer Gesichtschir* 1997;192:111-4 (article en allemand, résumé en anglais).
21. Stern ME, Beuerman RW, Fox RI, *et al.* The pathology of dry eye: The interaction between the ocular surface and the lacrimal glands. *Cornea* 1998;17(6):584-9.
22. Svecova D, Kawashima T, Ohkawara A. Production of IL-8 by the THP-1 monocyte cell line is regulated differently by ciclosporin and retinoic acid. *Bratisl Lek Listy* 1998;99(1)48-53 (article en slovaque, résumé en anglais).
23. Van der Pouw Kraan TC, Boeije LC, Troon JT, Rutschmann SK, Wijdenes J, Aarden LA. Human IL-13 production is negatively influenced by CD3 engagement. Enhancement of IL-13 production by ciclosporin A. *J Immunol* 1996;156(5):1818-23.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr RESTASIS®

(cyclosporine)

Émulsion ophtalmique à 0,05 % p/v

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 de RESTASIS® 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 de RESTASIS®. Pour toute question sur ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :

RESTASIS® est utilisé pour traiter certains patients qui ne produisent pas assez de larmes pour garder les yeux humides et assurer un confort oculaire.

Effets de ce médicament :

RESTASIS® est un immunomodulateur topique aux effets anti-inflammatoires.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous ne devez pas utiliser RESTASIS® :

- si vous avez une infection oculaire;
- si vous êtes hypersensible à la cyclosporine ou à tout autre ingrédient de la préparation (voir la rubrique intitulée **Ingrédients non médicinaux**).

Ingrédient médicinal :

L'ingrédient actif est la cyclosporine.

Ingrédients non médicinaux :

Les autres ingrédients de la préparation sont un carbomère copolymère de type A, l'huile de ricin, la glycérine, le polysorbate 80, l'eau purifiée et l'hydroxyde de sodium.

Formes posologiques :

RESTASIS® est disponible sous forme d'émulsion ophtalmique stérile, en flacon de plastique à usage unique de 0,4 mL.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT d'utiliser RESTASIS®, consultez votre médecin ou votre pharmacien dans les cas suivants :

Vous avez des antécédents de *kératite herpétique*.

L'administration de RESTASIS® n'a pas été étudiée chez les personnes qui présentent cette affection.

Dans votre cas, la sécheresse oculaire est le résultat d'une carence en vitamine A ou d'une cicatrisation. RESTASIS® n'a pas été étudié chez les personnes qui présentent ces causes de sécheresse oculaire.

Vous conduisez un véhicule ou faites fonctionner une machine. Votre vision peut devenir trouble immédiatement après l'application des gouttes RESTASIS®. Attendez quelques minutes que votre vision redevienne claire avant de tenter de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine.

Vous allaitez. On ignore si la cyclosporine passe dans le lait maternel.

Vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. RESTASIS® n'a aucun effet indésirable connu sur la grossesse chez la femme, mais comme il existe très peu de données sur cette question, vous devriez décider quoi faire avec votre médecin.

N'utilisez pas RESTASIS® pendant que vous portez des lentilles cornéennes. Si vous devez porter des lentilles cornéennes, retirez-les avant d'appliquer RESTASIS®. Attendez 15 minutes avant de les remettre.

Vous devriez également éviter que l'embout du flacon entre en contact avec vos yeux ou toute autre surface car ce contact pourrait entraîner la contamination de l'émulsion ou une lésion de l'œil.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Les interactions médicamenteuses de RESTASIS® n'ont fait l'objet d'aucune étude. Vous devriez consulter votre médecin avant d'utiliser tout autre produit oculaire en même temps que RESTASIS®.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle chez l'adulte :

La dose habituelle de RESTASIS® chez l'adulte est d'une goutte dans chaque œil à traiter. Cette dose doit être appliquée deux fois par jour, à environ 12 heures d'intervalle.

Avant d'utiliser le produit, agitez doucement le flacon en l'inclinant d'avant en arrière à quelques reprises jusqu'à ce que l'émulsion soit blanche et d'aspect uniforme.

Chaque flacon à usage unique doit être utilisé immédiatement après l'ouverture et la dose, administrée dans l'œil ou les deux yeux. La quantité restante doit être jetée immédiatement après l'administration.

RESTASIS® peut être administré en même temps que des larmes artificielles. Il faut laisser s'écouler 15 minutes entre

l'administration de RESTASIS[®] et celle des larmes artificielles.

Surdose :

Si vous avez pris une trop forte dose de RESTASIS[®], particulièrement en cas d'ingestion accidentelle, communiquez avec votre professionnel de la santé (p. ex., votre médecin), le service des urgences de l'hôpital le plus proche ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose, prenez-la le plus tôt possible. Cependant, s'il est presque l'heure de la prochaine dose, sautez la dose oubliée et poursuivez selon la posologie habituelle. Ne doublez pas la dose.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Une sensation de brûlure dans l'œil est un effet indésirable très fréquent ($\geq 1/10$) de RESTASIS[®]. Les autres effets fréquents ($\geq 1/100$) comprennent une irritation oculaire, des maux de tête, une sensation de corps étranger dans l'œil, une hyperémie (rougeur) oculaire ou conjonctivale, une douleur oculaire, un picotement oculaire, un écoulement oculaire, une photophobie, un prurit oculaire, une vision trouble et une sécheresse oculaire. Généralement, ces effets s'atténuent à mesure que vos yeux s'habituent au traitement à RESTASIS[®].

Il est possible de présenter une réaction allergique à RESTASIS[®]. Des réactions comprenant une enflure du visage, de la langue et de la gorge, un essoufflement et une éruption cutanée qui démange ont été signalées au cours de l'utilisation de RESTASIS[®]. Si une réaction allergique se manifeste, il faut recommander au patient d'arrêter le traitement.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti durant la prise de RESTASIS[®], veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

RESTASIS[®] doit être conservé à une température comprise entre 15 et 25 °C. Gardez les flacons inutilisés dans le plateau refermable.

Ce produit doit être conservé hors de la portée des enfants.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez signaler tout effet indésirable soupçonné associé à l'utilisation de produits de santé au programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

- **En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet**
- **Par téléphone (sans frais) au 1-866-234-2345**
- **En remplissant le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et :
 - en le télécopiant (sans frais) au 1-866-678-6789 ou
 - en le postant à : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse 0701D
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9**

Des étiquettes préaffranchies, le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices sur la déclaration des effets indésirables sont disponibles sur le site Web MedEffet^{MC} Canada à l'adresse www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit rédigée pour les professionnels de la santé en communiquant avec le promoteur, Allergan Inc., au 1-877-255-3746.

Allergan Inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 03 octobre 2012