

MONOGRAPHIE  
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

**PrRESTASIS®**

Émulsion ophtalmique de cyclosporine

Émulsion, 0,05 % p/v, voie oculaire

Anti-inflammatoire / Immunomodulateur

Code ATC : S01XA18

Allergan Inc.  
85, boul. Enterprise, bureau 500  
Markham (Ontario)  
L6G 0B5

Date d'autorisation initiale :  
19 août 2010

Date de révision :  
24 mai 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 259256

## MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

Aucune au moment de la plus récente autorisation

### TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>TABLE DES MATIÈRES .....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>4</b>
4.1 Considérations posologiques.....	4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique .....	4
4.3 Reconstitution .....	5
4.4 Administration .....	5
4.5 Dose omise .....	5
<b>5 SURDOSAGE .....</b>	<b>5</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....</b>	<b>6</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....</b>	<b>6</b>
7.1 Populations particulières.....	7
7.1.1 Femmes enceintes .....	7
7.1.2 Femmes qui allaitent .....	7
7.1.3 Enfants .....	7
7.1.4 Personnes âgées .....	7
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>	<b>7</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	7
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	7
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques.....	9
8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives .....	9

8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation.....	9
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>10</b>
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses .....	10
9.3	Interactions médicament-comportement.....	10
9.4	Interactions médicament-médicament.....	10
9.5	Interactions médicament-aliment.....	10
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	10
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire .....	10
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>10</b>
10.1	Mode d'action .....	10
10.2	Pharmacodynamie.....	12
10.3	Pharmacocinétique.....	12
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>	<b>16</b>
<b>12</b>	<b>PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT .....</b>	<b>17</b>
	<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>18</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>18</b>
<b>14</b>	<b>ÉTUDES CLINIQUES.....</b>	<b>19</b>
14.1	Études cliniques par indication.....	19
	Kératoconjonctivite sèche modérée à grave .....	19
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>23</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>23</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....</b>	<b>27</b>

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ**

### **1 INDICATIONS**

RESTASIS® (cyclosporine) 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 Dry Eye Workshop [DEWS]), caractérisée par une coloration cornéenne, une diminution de la production de larmes et des symptômes visuels fluctuants, comme une vision trouble, d'intensité modérée à modérément forte.

L'efficacité de RESTASIS en monothérapie n'a pas été démontrée chez les patients présentant une atteinte plus grave (degré de gravité 4 selon la classification du DEWS).

#### **1.1 Enfants**

**Enfants (< 18 ans) :** Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

#### **1.2 Personnes âgées**

**Personnes âgées (> 65 ans) :** Globalement, en ce qui concerne l'innocuité ou l'efficacité, aucune différence entre les patients âgés et les patients plus jeunes n'a été observée.

### **2 CONTRE-INDICATIONS**

- RESTASIS est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à la cyclosporine, à l'un des ingrédients de la préparation, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à l'un des composants du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section **6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.
- RESTASIS est contre-indiqué chez les patients ayant une infection oculaire évolutive.

### **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

#### **4.1 Considérations posologiques**

- Aucun élément particulier concernant la posologie ne doit être pris en considération avant l'instauration d'un traitement par RESTASIS.

#### **4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique**

- La dose recommandée de RESTASIS est 1 goutte appliquée 2 fois par jour dans chaque œil, à environ 12 heures d'intervalle.

Cette dose est la dose maximale recommandée et devrait être administrée au départ et tout au long d'un traitement à long terme. Aucun ajustement posologique ne devrait être nécessaire en cas d'affection comorbide compte tenu de la faible disponibilité générale du produit. Les données provenant d'études cliniques sur l'administration à long terme de RESTASIS (jusqu'à 40 mois) sont limitées, mais on s'attend à ce qu'une telle utilisation du produit se poursuive.

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants.

### 4.3 Reconstitution

Sans objet.

### 4.4 Administration

Avant d'utiliser ce médicament, il faut retourner 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 2 yeux. La quantité restante doit être jetée immédiatement après l'administration.

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

RESTASIS ne doit pas être administré pendant que le patient porte des verres de contact. Les personnes qui portent des verres de contact doivent les retirer avant l'administration de l'émulsion. Elles peuvent ensuite les remettre 15 minutes après l'administration de RESTASIS.

RESTASIS peut être utilisé en concomitance avec des larmes artificielles. Il faut dire aux patients de respecter un intervalle de 15 minutes entre l'administration de RESTASIS et celle des larmes artificielles.

### 4.5 Dose omise

Le patient qui omet une dose de ce médicament doit se l'administrer aussitôt que possible. Cependant, s'il est presque l'heure de la prochaine dose, il doit sauter la dose omise et reprendre l'administration à l'heure habituelle. Il ne faut pas doubler la dose. La dose ne doit pas dépasser 2 gouttes par jour dans chaque œil à traiter.

## 5 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 de RESTASIS (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.

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée, notamment en cas d'ingestion accidentelle, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

## 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Oculaire	Émulsion, 0,05 % p/v	Carbomère copolymère de type A, huile de ricin, glycérine, polysorbate 80, eau purifiée et hydroxyde de sodium

RESTASIS 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, conditionné dans des plateaux de 30 et de 60 flacons.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

Réservé à l'usage ophtalmique.

### Cancérogène et mutagène

Voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.

### Conduite de véhicules et utilisation de machines

Étant donné que la préparation de RESTASIS est une émulsion, son administration peut causer 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.

### Système immunitaire

Il est possible de présenter une hypersensibilité à RESTASIS. Des réactions graves comprenant un œdème de Quincke (angio-œdème), une enflure du visage et de la langue, un œdème pharyngé, une dyspnée et une urticaire ont été signalées avec l'utilisation de RESTASIS. Voir 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation. Si une réaction allergique se manifeste, il faut dire au patient d'arrêter le traitement.

### Fonction visuelle

RESTASIS 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 de cellules caliciformes de la conjonctive, comme on l'observe à la suite d'une carence en vitamine A, ou à une cicatrisation, 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.

Voir 4.4 Administration pour obtenir de plus amples renseignements sur l'utilisation de RESTASIS en ce qui concerne la contamination, la lésion de l'œil et le port de verres de contact.

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

Il n'existe aucune donnée satisfaisante 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. Voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.

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

### **7.1.2 Femmes qui allaitent**

On sait que la cyclosporine est excrétée dans le lait maternel humain après l'administration par voie générale, mais l'excrétion dans le lait maternel humain après l'administration par voie topique n'a fait l'objet d'aucune étude. Bien que la concentration sanguine du médicament soit indécélable après l'administration de RESTASIS par voie topique, la prudence est de mise lorsque RESTASIS est administré à une femme qui allaite.

### **7.1.3 Enfants**

**Enfants (< 18 ans)** : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

### **7.1.4 Personnes âgées**

**Personnes âgées (> 65 ans)** : Globalement, en ce qui concerne l'innocuité ou l'efficacité, aucune différence entre les patients âgés et les patients plus jeunes n'a été observée.

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

### **8.1 Aperçu des effets indésirables**

L'effet indésirable le plus fréquent après l'administration de RESTASIS est une sensation de brûlure dans l'œil.

### **8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques**

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant d'études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Les données groupées des 3 études cliniques clés de phase III montrent que des événements indésirables (effets indésirables) liés au traitement se sont produits chez environ 29 % des patients traités au cours de la première année. La majorité de ces effets 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 a baissé à 5 % après 2 ans. Les effets indésirables

du médicament observés à un taux supérieur ou égal à 1 % dans les 3 études cliniques comparative avec excipient sont présentés ci-dessous.

**Tableau 2 – Effets indésirables liés au traitement signalés pendant les études cliniques comparatives avec excipient par au moins 1 % des patients du groupe traité par la cyclosporine à 0,05 % (population en intention de traiter [ITT] – données groupées sur 12 mois provenant des études 192371-002, 192371-003 et 192371-501)**

	Émulsion ophtalmique de cyclosporine à 0,05 % n = 436 (%)	Excipient / Cyclosporine à 0,1 %	
		Phase comparative de 6 mois – excipient n = 442 (%)	Phase de prolongation de 6 mois – cyclosporine à 0,1 % n = 323 (%)
<b>Troubles oculaires</b>			
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 non spécifiée	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 %)	-
<b>Troubles du système nerveux</b>			
Céphalées	7 (1,6 %)	5 (1,1 %)	2 (0,6 %)
Veuillez 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 de signalement de tous les effets indésirables était généralement la plus élevée peu après l'instauration du traitement par RESTASIS et diminuait avec la poursuite du traitement.

### **8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques**

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 3 études cliniques contrôlées par excipient sont présentés ci-dessous.

**Troubles de l'oreille et du labyrinthe** : douleur à l'oreille

**Troubles oculaires** : asthénopie, blépharite, œdème palpébral, chalazion, abrasion cornéenne, infiltrats cornéens, hémorragie conjonctivale, néovascularisation cornéenne, eczéma palpébral, érythème palpébral, kératite herpétique, kératite ponctuée superficielle, augmentation de la production de larmes, œdème oculaire, ulcère cornéen non spécifié, kératite ulcéreuse, corps flottants du vitré

**Troubles gastro-intestinaux** : sécheresse de la bouche, nausées, hypertrophie des glandes salivaires, stomatite ulcéreuse

**Infections et infestations** : conjonctivite bactérienne, conjonctivite non spécifiée

**Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif** : arthralgie

**Troubles du système nerveux** : étourdissements

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux** : rhinite, infection des sinus

**Troubles de la peau et du tissu sous-cutané** : éruption cutanée, alopecie

### **8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives**

Sans objet.

### **8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation**

Jusqu'à maintenant, les effets indésirables signalés après la commercialisation du médicament correspondent aux effets observés pendant les études cliniques comparatives avec 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 études cliniques sur l'émulsion ophtalmique de cyclosporine à 0,05 % comprennent les suivants :

**Troubles oculaires** : enflure de l'œil

**Troubles du système immunitaire** : dyspnée, enflure du visage, réactions d'hypersensibilité y compris œdème de Quincke (angio-œdème) grave, œdème pharyngé et enflure de la langue

**Lésion, empoisonnement et complications chirurgicales** : lésion superficielle de l'œil (causée par le flacon entrant en contact avec l'œil pendant l'administration)

**Troubles du système nerveux** : sensation de brûlure

**Troubles de la peau et du tissu sous-cutané** : prurit, urticaire

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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

Les médicaments qui influent sur le cytochrome P450 peuvent modifier le métabolisme de la cyclosporine. Aucune absorption générale de RESTASIS n'est décelable après l'administration du médicament par voie oculaire. Par conséquent, il ne devrait y avoir aucune interaction entre RESTASIS administré par voie topique et les médicaments administrés par voie générale.

### 9.3 Interactions médicament-comportement

Aucune étude officielle sur les interactions médicament-comportement n'a été menée avec RESTASIS.

### 9.4 Interactions médicament-médicament

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été établie.

### 9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

### 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

### 9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Aucun effet du médicament sur les épreuves de laboratoire n'a été établi.

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 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 KCS, l'émulsion de cyclosporine agirait comme un immunomodulateur partiel. Son mécanisme d'action précis n'est pas connu.

L'administration de cyclosporine par voie topique exerce seulement un effet local 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 produit 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 à déclencher une réponse 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 faisant appel aux cellules effectrices lymphocytaires responsables de l'élimination des cellules intruses, sont supprimés. Les lymphocytes T

ainsi que les lymphocytes B, les cellules phagocytaires et les autres cellules immunitaires peuvent toujours intervenir dans la réponse immunitaire à la surface de l'œil.

L'absence d'infections oculaires opportunistes chez les animaux et les humains vient confirmer l'intégrité immunitaire de la surface oculaire. Ainsi, l'émulsion de cyclosporine administrée par voie topique exercerait son effet thérapeutique sur l'œil en partie au moyen d'une activité immunomodulatrice localisée plutôt que par un effet immunosuppresseur général.

### **Mode d'action cellulaire**

Historiquement, la cyclosporine a été administrée par voie générale pour prévenir le rejet au moment d'une greffe d'organe. Son mode 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). La formation du complexe se traduit par la déphosphorylation du NF-ATc, qui peut alors subir une translocation vers le noyau (NF-ATn), où il se lie à un promoteur de l'ADN et amorce la synthèse de plusieurs facteurs, y compris des 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 de calcineurine et empêche la déphosphorylation du NF-ATc. La translocation vers le noyau, et par conséquent la fixation au 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, mais qu'elle empêche l'activation de nouveaux lymphocytes T.

Il a aussi été démontré que la cyclosporine inhibe l'activation du facteur nucléaire NF- $\kappa$ 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'interleukine 1 (IL-1), l'IL-2 et l'IL-8. Elle empêche la synthèse et (ou) la sécrétion de plusieurs cytokines pro-inflammatoires de type TH1, comme l'IL-2, l'IL-6, l'interféron  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), l'IL-8 et le TNF- $\alpha$ . Elle est également connue pour exercer une régulation positive sur la sécrétion de cytokines anti-inflammatoires de type TH2, dont l'IL-13. 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 KCS 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. Au total, 14 chiens ont été répartis en 3 groupes. Le groupe 1 (n = 5) a reçu une émulsion de cyclosporine à une concentration de 0,2 %, à raison de 1 goutte 2 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 2 fois par jour dans chaque œil pendant 12 semaines. Le groupe 3 (n = 4) a reçu un excipient, à raison de 1 goutte 2 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 d'élimination du médicament d'au moins 1 mois, 4 des 5 chiens recevant la cyclosporine à 0,05 % et 2 des 4 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 brillance, 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, ce qui porte à croire à une immunoréactivité locale. Les coupes 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 échantillons prélevés par biopsie a donné des résultats positifs au niveau des cellules acineuses lacrymales. Ces cellules différenciées terminales sont habituellement stables. Les lymphocytes infiltrants qui seraient normalement apoptotiques ne présentaient pas, pour un grand nombre d'entre eux, de signes d'apoptose, ce qui indique une activation et une accumulation de ces cellules.

À la semaine 12 après le traitement (groupe traité par la cyclosporine à 0,2 %), l'évaluation par biomicroscopie a montré une restauration de la brillance de la surface oculaire (test 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 5 chiens traités par la cyclosporine à 0,05 %, 2 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 échantillons prélevés par biopsie 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 coloration par la méthode TUNEL dans les échantillons prélevés après le traitement chez les animaux ayant reçu la cyclosporine à 0,2 %. Le taux d'apoptose lymphocytaire a diminué à des valeurs plus proches de la normale dans les glandes lacrymales accessoires et dans la conjonctive.

Chez 3 chiens atteints de sécheresse oculaire, un test ELISA spécifique au facteur de croissance transformant  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ) 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 2 des chiens traités. Aucun changement n'a été noté chez le dernier chien. Cette augmentation du taux de TGF- $\beta$  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- $\beta 1$  dans les larmes pourrait correspondre à une amélioration ou à une guérison de la surface oculaire.

## 10.2 Pharmacodynamie

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

## 10.3 Pharmacocinétique

Les concentrations de cyclosporine A ont été mesurées dans le sang humain au moyen d'une technique sensible de chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (CL/SM) après

l'administration de cyclosporine par voie oculaire (2 fois par jour pendant une période maximale de 12 mois). Les concentrations sanguines de cyclosporine A étaient en deçà du seuil inférieur de quantification de 0,1 ng/mL. Ces concentrations étaient plus de 6 550 fois inférieures à celles mesurées après un traitement par la cyclosporine administrée par voie générale pour des affections 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.

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 oculaire ont montré que les concentrations sanguines du médicament étaient à peine décelables et qu'elles étaient inférieures par plusieurs ordres de grandeur à celles mesurées après l'administration par voie générale de traitements homologués par la cyclosporine à des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de 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. Les participants et les participantes ont appliqué une goutte d'environ 28,5 microlitres 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 % 2 fois par jour dans chaque œil pendant 12 semaines dans le cadre d'une étude à répartition aléatoire, à double insu et à groupes parallèles.

Dans chaque groupe de traitement, 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 prélevés 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 chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (CL/SM-SM) sensible et sélective, avec un seuil de quantification de 0,1 ng/mL. La concentration maximale ( $C_{\max}$ ) a été définie comme la concentration la plus élevée observée 1, 2 ou 4 heures après l'administration du médicament à la semaine 12.

**Tableau 3 – Concentrations minimales et maximales de cyclosporine A dans le sang humain après l'administration par voie oculaire d'une émulsion de cyclosporine à 0,05 %, à 0,1 %, à 0,2 % ou à 0,4 % 2 fois par jour dans chaque œil pendant 12 semaines**

Émulsion de cyclosporine	$C_{\min}$ (ng/mL) <sup>a</sup>	$C_{\max}$ (ng/mL) <sup>b</sup>
0,05 %	< 0,1 <sup>c</sup>	< 0,1 <sup>c</sup>
0,1 %	< 0,1 à 0,102	< 0,1 <sup>c</sup>
0,2 %	< 0,1 à 0,108	< 0,1 à 0,144
0,4 %	< 0,1 à 0,157	< 0,1 à 0,158
<sup>a</sup> concentrations minimales de 28 à 33 patients par groupe pendant une période de 12 semaines de traitement <sup>b</sup> N = de 3 à 5 patients par groupe après une période de 12 semaines de traitement <sup>c</sup> en deçà du seuil de quantification		

Les données pharmacocinétiques relatives aux  $C_{\min}$  et aux  $C_{\max}$  sanguines à la semaine 12 sont résumées au **Tableau 3**. La cyclosporine A n'était pas décelable dans le sang des patients ayant reçu l'excipient ni durant la période d'évaluation de l'admissibilité précédant l'étude. L'administration par voie oculaire 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 2 fois par jour pendant 12 semaines. Les concentrations sanguines minimales chez la plupart des 120 patients étaient inférieures à 0,1 ng/mL. Seulement 5 patients ont présenté des concentrations minimales quantifiables et celles-ci étaient toutes inférieures à 0,160 ng/mL. La comparaison des concentrations sanguines minimales mesurées aux semaines 1, 4 et 12 donne à penser 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'administration par voie oculaire d'une émulsion de cyclosporine à une concentration variant de 0,05 à 0,4 % était associée à 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 d'émulsions ophtalmiques de cyclosporine menée chez environ 300 patients atteints de sécheresse oculaire modérée à grave. Durant une étude à répartition aléatoire, à double insu et à groupes parallèles, les participants et participantes ont appliqué 1 goutte d'une émulsion d'un excipient ou 1 goutte d'une émulsion de cyclosporine à 0,05 % ou à 0,1 % 2 fois par jour dans chaque œil pendant 6 mois. Après 6 mois de traitement, les patients du groupe traité par l'émulsion de cyclosporine à 0,05 % sont passés à l'émulsion de cyclosporine à 0,1 % et ont poursuivi ce 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 minimales de cyclosporine A contenues dans ces échantillons ont été mesurées à l'aide d'une technique de CL/SM-SM sensible et sélective, avec un seuil de quantification de 0,1 ng/mL.

Les concentrations minimales de cyclosporine A ont été quantifiables dans seulement 6 échantillons provenant de 6 patients différents : 3 après 1 mois de traitement et 3 après 6 mois. Une des concentrations était de 0,299 ng/mL, et les 5 autres étaient inférieures ou égales à 0,144 ng/mL. Parmi les 3 patients dont la concentration sanguine de cyclosporine A était quantifiable après 3 mois, 2 avaient une concentration inférieure au seuil de quantification après 6 mois et 1 patient n'a pas fourni d'échantillon à 6 mois. Les 3 patients dont la concentration sanguine de cyclosporine A était quantifiable après 6 mois avaient une concentration sanguine inférieure au seuil de quantification après 3 mois. À l'exception de ces 6 cas, toutes les autres concentrations minimales mesurées étaient inférieures au seuil de quantification 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 d'émulsions ophtalmiques de cyclosporine chez des patients atteints de sécheresse oculaire modérée à grave. Le but consistait à quantifier la  $C_{\max}$  de la cyclosporine A dans le sang et l'aire sous la courbe de la concentration sanguine en fonction du temps entre 0 et 12 heures après l'administration du médicament ( $ASC_{0-12}$ ) durant un traitement topique par des émulsions ophtalmiques de cyclosporine à 0,05 % et à 0,1 %.

Au cours d'une étude à répartition aléatoire, à double insu et à groupes parallèles, les participants et les participantes ont appliqué 1 goutte d'une émulsion d'un excipient ou 1 goutte d'une émulsion de cyclosporine à 0,05 % ou à 0,1 % 2 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 déjà 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 mois 9 au mois 12, 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 CL/SM-SM sensible et sélective, avec un seuil de quantification de 0,1 ng/mL.

Parmi les 208 échantillons sanguins prélevés après l'administration de la dose chez 26 patients, seulement 3 échantillons provenant de 3 patients différents contenaient une concentration de cyclosporine quantifiable, soit 0,102 ng/mL 1 heure après l'administration, 0,104 ng/mL 2 heures après l'administration et 0,105 ng/mL 3 heures après l'administration. Parmi ces 3 patients, 1 avait reçu l'émulsion de cyclosporine à 0,1 % pendant 9 à 12 mois, tandis que les 2 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 en deçà du seuil de quantification de 0,1 ng/mL.

### **Populations particulières et états pathologiques**

**Insuffisance hépatique :** 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 par RESTASIS, les patients atteints d'insuffisance hépatique ne devraient être exposés à aucun risque accru à la suite de l'administration de RESTASIS.

**Insuffisance 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 par RESTASIS, les patients atteints d'insuffisance rénale ne devraient être exposés à aucun risque accru à la suite de l'administration de RESTASIS.

### **Données précliniques :**

#### **Métabolisme oculaire**

Les tissus oculaires des lapins albinos ne métabolisent pas la cyclosporine. Après l'administration par voie oculaire d'une seule goutte de 50 microlitres d'une émulsion de cyclosporine marquée au tritium (<sup>3</sup>H-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, l'iris, le corps ciliaire, la choroïde, la rétine ou les glandes lacrymales.

#### **Absorption, distribution et élimination oculaires**

L'administration topique par voie oculaire d'émulsions de cyclosporine à des lapins albinos et à des chiens (beagles) a produit 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'administration 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, l'iris et le corps ciliaire des lapins albinos que dans ceux des chiens.

Les concentrations de cyclosporine dans les tissus oculaires des beagles mâles qui avaient reçu une seule goutte de 35 microlitres d'une 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 <sup>3</sup>H-cyclosporine à une concentration de 0,2 %, la C<sub>max</sub> 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 l'iris et le corps ciliaire.

Les concentrations dans les tissus oculaires après l'administration d'une émulsion de cyclosporine par voie oculaire à des lapins albinos sont liées à 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 micromètres ont une plus grande biodisponibilité oculaire que les émulsions composées de globules ayant un diamètre inférieur à environ 10 micromètres, mais elles sont physiquement instables. Les concentrations de cyclosporine dans les tissus oculaires de lapins albinos ayant reçu une goutte de 50 microlitres d'une émulsion de cyclosporine à 0,05 % ou à 0,1 % 2 fois par jour dans chaque œil pendant 9,5 jours demeuraient relativement stables jusqu'à 12 heures après l'administration de la dernière dose pour ensuite diminuer lentement. Après l'administration de la dernière dose de l'émulsion de <sup>3</sup>H-cyclosporine à 0,05 %, la C<sub>max</sub> 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 l'iris et le corps ciliaire. Après l'administration de la dernière dose de l'émulsion de <sup>3</sup>H-cyclosporine à 0,1 %, la C<sub>max</sub> 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 l'iris et le corps ciliaire.

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 portent à croire que ces tissus agissent comme un réservoir de cyclosporine, retenant le médicament et le libérant lentement sur une longue période. 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 oculaire 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, ce qui assure aux tissus à la surface de l'œil associés à la sécheresse oculaire une exposition continue à la cyclosporine.

La cyclosporine ne se lie pas à la mélanine. La C<sub>max</sub> moyenne dans l'iris et le corps ciliaire après l'administration par voie oculaire 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 microlitres) et le chien (35 microlitres) au cours des études pharmacocinétiques, les concentrations tissulaires chez ces 2 espèces étaient comparables et, en fait, avaient tendance à être inférieures chez les espèces aux yeux pigmentés. Pendant l'administration du médicament 2 fois par jour pendant 1 semaine chez le chien, la C<sub>max</sub> moyenne dans l'iris et le corps ciliaire, 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 l'iris et le corps ciliaire, 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.

## **11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT**

RESTASIS doit être gardé à une température comprise entre 15 et 25 °C. Il faut indiquer aux patients de laisser les flacons inutilisés dans le plateau refermable.

## 12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Il faut dire aux patients d'éviter que l'embout du flacon entre en contact avec l'œil ou toute surface, car cela pourrait entraîner la contamination de l'émulsion. Pour de plus amples renseignements, voir 4.4 Administration.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

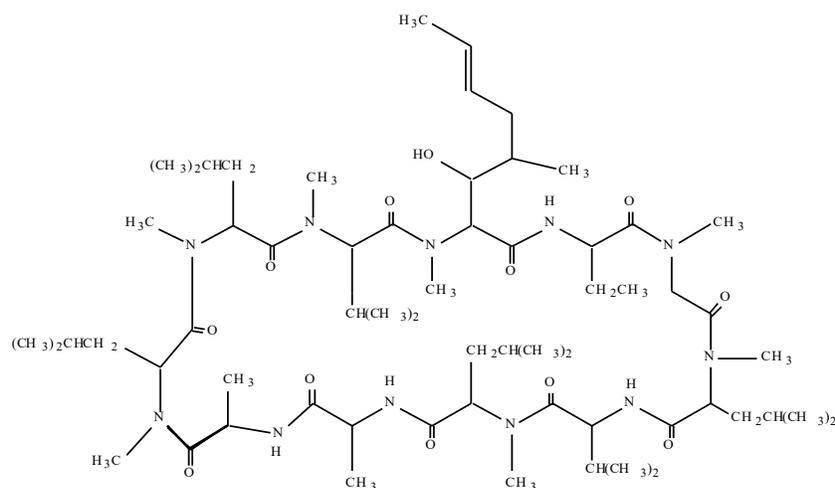
### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune :	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 et masse moléculaire :  $C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$  et 1 202,6 g/mol

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.

## 14 ÉTUDES CLINIQUES

### 14.1 Études cliniques par indication

#### Kératoconjonctivite sèche modérée à grave

**Tableau 4 – Résumé des données démographiques des patients atteints de kératoconjonctivite sèche modérée à grave participant aux études cliniques**

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée <sup>1</sup>	Participants à l'étude dans la population en ITT (N)	Âge moyen (plage)	Sexe, nombre H/F (%)
002	Multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire, comparative avec excipient, à groupes parallèles	Cyclosporine à 0,05 % ou à 0,1 % ou l'excipient 2 fois par jour 12 mois (période comparative avec excipient de 6 mois suivie d'un traitement par la cyclosporine dans le cadre d'une période de prolongation de 6 mois)	405	59,3 (21,6 à 90,3)	87 / 318 (21,5 / 78,5)
003	Multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire, comparative avec excipient	Cyclosporine à 0,05 % ou à 0,1 % ou l'excipient 2 fois par jour 12 mois (période comparative avec excipient de 6 mois suivie d'un traitement par la cyclosporine dans le cadre d'une période de prolongation de 6 mois)	472	59,8 (24,0 à 90,3)	75 / 397 (15,9 / 84,1)
501	Multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire, comparative avec excipient	Cyclosporine à 0,05 % ou à 0,1 % ou l'excipient 2 fois par jour 24 mois (période comparative avec excipient de 6 mois suivie d'un traitement par la cyclosporine dans le cadre d'une période de prolongation de 18 mois)	438	56,8 (18,4 à 88,3)	66 / 372 (15,1 / 84,9)

ITT = intention de traiter

<sup>1</sup> Dans 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.

Les données démographiques des participants aux 3 études clés comparatives avec excipient menées chez des patients atteints de kératoconjonctivite sèche (KCS) modérée à grave sont présentées au **Tableau 4**. Toutes les études portaient sur l'administration d'émulsions ophtalmiques de cyclosporine 2 fois par jour. Dans ces études de phase III, 1 315 patients atteints de KCS modérée à grave ont été inclus dans la population en intention de traiter (ITT). L'âge des patients variait de 18,4 à 90,3 ans; l'âge moyen ( $\pm$  écart type [ÉT]) était de  $58,6 \pm 14,0$  ans pour l'ensemble des études. Plus de femmes (82,7 %, 827 / 1 012).

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).

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 l'étude en recevant le traitement par la cyclosporine (les patients affectés au groupe ayant reçu l'excipient pendant la phase de traitement initiale sont passés, à l'insu, à la cyclosporine à 0,1 %).

Le plan des 3 études comprenait une phase préliminaire de 2 semaines pendant laquelle les patients ont dû utiliser uniquement REFRESH® dans les 2 yeux, au besoin, et cesser de prendre tout médicament concomitant contre la KCS. Les patients qui remplissaient toujours les critères d'admission rigoureux à ce moment ont été admis à la phase de traitement de 6 mois menée à l'insu et comparative avec excipient. Pendant cette phase, les patients ont été répartis aléatoirement de façon à recevoir la cyclosporine à 0,05 % ou à 0,1 % ou l'excipient commun aux 2 préparations (contenant de l'huile de ricin à 1,25 %) à raison de 1 goutte dans chaque œil 2 fois par jour pendant 6 mois.

Les patients pouvaient poursuivre le traitement par REFRESH pendant cette phase de traitement. Cependant, ils devaient cesser le traitement par REFRESH 1 semaine avant la visite du mois 4 et essayer de limiter leur utilisation de REFRESH à moins de 8 fois par jour après cette visite et pour le reste de l'étude. Les visites et les évaluations pendant la phase de traitement à l'insu ont eu lieu au début de l'étude et aux mois 1, 3, 4 et 6.

Même si de nombreux résultats dans chacune des études 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 le plan des 3 études clés était le même et les critères d'inclusion et d'exclusion étaient semblables, une méta-analyse *a posteriori* a été planifiée et réalisée.

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

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

Les paramètres d'évaluation principaux conjoints 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 mois 6. Le paramètre d'évaluation secondaire de l'efficacité était la réponse selon le résultat au test de Schirmer avec anesthésie. Un répondant selon ce test était défini comme un patient présentant au mois 6 une augmentation égale ou supérieure à 10 mm/5 min du résultat par rapport au début de l'étude (le résultat obtenu au mois 6 moins le résultat obtenu au début de l'étude).

**Tableau 5 – Résumé des données démographiques des patients dans le cadre de l’analyse des données groupées sur les patients atteints de sécheresse oculaire dont le degré de gravité était de 2 ou 3 (cyclosporine à 0,05 % et excipient seulement)**

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Participants à l'étude dans la population en ITT atteinte de sécheresse oculaire dont le degré de gravité était de 2 ou 3 <sup>1</sup>	Âge moyen (plage) <sup>1</sup>	Sexe, nombre H/F (%) <sup>1</sup>
<b>002/003/501</b>	Multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire, comparative avec excipient, à groupes parallèles	Cyclosporine à 0,05 % ou à 0,1 % ou l'excipient 2 fois par jour  Période comparative avec excipient de 6 mois	316	60,6 (25 à 90)	67 / 249 (21,2 / 78,8)
<sup>1</sup> Comprend uniquement les patients ayant reçu la cyclosporine à 0,05 % ou l'excipient seulement					

Au mois 6, selon le paramètre d'évaluation, la différence entre le groupe traité par la cyclosporine et celui ayant reçu l'excipient en ce qui concerne la proportion de répondeurs selon les résultats aux divers tests se situait entre 9 et 12 % environ (voir le [Tableau 6](#)).

**Tableau 6 – Résultats obtenus au mois 6 par la population en ITT composée de patients atteints de sécheresse oculaire dont le degré de gravité était de 2 ou 3**

N° de l'étude	Paramètre d'évaluation	Proportion de patients ayant obtenu un score de 0 (n)		Valeur de <i>p</i> Risque relatif [IC à 95 %]
		Cyclosporine à 0,05 %	Excipient	
002/003/501	<u>Principaux</u>			
	Répondeurs selon le score 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 à 9,89]
	Répondeurs selon le score au test de vision trouble	49,6 % (70/141)	37,7 % (60/159)	0,036 1,32 [1,02 à 1,71]
	<u>Secondaire</u>			
	Répondeurs selon le résultat au test de Schirmer avec anesthésie	17,1 % (22/129)	6,2 % (9/146)	0,005 2,68 [1,30 à 5,52]

IC = intervalle de confiance

**Répondeurs selon le score au test de coloration de la surface totale de l'œil :** Un patient ayant obtenu une réponse complète selon le score au test de coloration de la surface totale de l'œil était défini comme un patient ayant obtenu un score de 0 à ce test au moment de l'évaluation effectuée au mois 6.

La distribution des scores de coloration de la surface totale de l'œil au début des 3 études groupées (002, 003 et 501) était similaire dans le groupe traité par la cyclosporine à 0,05 % et dans celui ayant reçu l'excipient ( $p = 0,678$ ). Le score moyen de coloration de la surface totale de l'œil en début d'étude était de 6,4 dans chacun des 2 groupes.

Au mois 6, une proportion significativement plus élevée de patients sur le plan statistique a obtenu une réponse selon le score au test de coloration de la surface totale de l'œil dans le groupe traité par la cyclosporine à 0,05 % que dans celui ayant reçu l'excipient (12,0 % vs 3,1 %;  $p = 0,003$ ).

**Répondeurs selon le score au test de vision trouble :** Un patient ayant obtenu une réponse complète selon le score au test de vision trouble était défini comme un patient ayant obtenu un score de 0 à ce test au moment de l'évaluation du mois 6. Comme une vision trouble n'était pas un critère d'admission aux différentes études, un répondeur selon le score au test de vision trouble pouvait être un patient dont la vision trouble était redevenue claire ou qui ne présentait pas de vision trouble au mois 6.

La distribution des scores de vision trouble au début des 3 études groupées était similaire dans le groupe traité par la cyclosporine à 0,05 % et dans celui ayant reçu 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 traité par la

cyclosporine à 0,05 % et de 46,4 %, de 21,4 % et de 32,1 %, respectivement, dans le groupe ayant reçu l'excipient.

Au mois 6, une proportion significativement plus élevée de patients sur le plan statistique a obtenu une réponse selon le score au test de vision trouble dans le groupe traité par la cyclosporine à 0,05 % que dans celui ayant reçu l'excipient (49,6 % vs 37,7 %;  $p = 0,036$ ).

**Répondeurs selon le résultat au test de Schirmer avec anesthésie :** Un patient ayant obtenu une réponse complète selon le résultat à ce test était défini comme un patient ayant présenté au mois 6 une augmentation égale ou supérieure à 10 mm/5 min du résultat par rapport au début de l'étude (le résultat obtenu au mois 6 moins le résultat obtenu au début de l'étude).

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

Au mois 6, une proportion significativement plus élevée de patients sur le plan statistique a obtenu une réponse selon le résultat au test de Schirmer avec anesthésie dans le groupe traité par la cyclosporine à 0,05 % que dans celui ayant reçu l'excipient (17,1 % vs 6,2 %;  $p = 0,005$ ).

Les résultats de la méta-analyse des 3 études cliniques clés ont montré de façon systématique des différences significatives sur le plan statistique au mois 6 favorisant la cyclosporine à 0,05 % dans le cas des 2 paramètres d'évaluation principaux conjoints, 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 paramètre d'évaluation secondaire clé.

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

L'analyse de sous-groupes de participants aux 3 études clés atteints de sécheresse oculaire dont le degré de gravité était de 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 ayant répondu au test de coloration de la surface totale de l'œil : 17,1 % [7/41] vs 0 % [0/34], respectivement;  $p = 0,014$ ). Une augmentation du nombre de patients ayant répondu 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 traité par la cyclosporine à 0,05 % et celui ayant reçu l'excipient était moindre et elle n'était pas significative sur le plan statistique (9,9 % [10/101] vs 4,0 % [5/126], respectivement;  $p = 0,072$ ).

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucun renseignement sur la microbiologie n'est exigé pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

**Toxicologie générale :** Au total, 3 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 de race néo-zélandaise blanche, a été utilisée dans 2 études. Une espèce aux yeux pigmentés, le chien, a été utilisée dans une autre étude.

Les études d'innocuité chez les animaux ont évalué les effets d'une posologie élevée, soit l'administration d'émulsions de cyclosporine à des concentrations atteignant 0,4 %, à raison de 1 goutte dans 1 œil jusqu'à 6 fois par jour. Cette posologie correspond à 12 fois la dose recommandée, soit l'administration de 1 goutte d'émulsion de cyclosporine dans chaque œil 2 fois par jour. Les chiens et les lapins (qui ont un poids corporel d'environ 7 à 20 fois inférieur, respectivement, à celui 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 oculaire d'émulsions de cyclosporine à des concentrations atteignant 0,4 % à raison de 1 goutte dans 1 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. Aucun changement n'a été noté 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).

Chez des receveurs d'une greffe à qui des doses élevées de cyclosporine ont été administrées par voie générale, de rares cas de troubles de la vision causés par des modifications de la morphologie du cerveau ont été observés. Cependant, aucune neurotoxicité n'a été constatée après l'administration de cyclosporine par voie topique dans ces études d'innocuité chez les animaux. Aucun tissu oculaire n'a été touché.

Les concentrations sanguines de cyclosporine A étaient systématiquement faibles, même avec les posologies élevées utilisées dans ces études. La majorité des concentrations sanguines individuelles du médicament chez les animaux étaient inférieures à 1,0 ng/mL.

Une gêne oculaire bénigne et passagère, ne durant pas plus de 30 secondes dans la plupart des cas, et une hyperémie conjonctivale légère ont été observées lorsque de la cyclosporine a été administrée par voie topique à des concentrations atteignant 0,4 % à des lapins (15/sexe/groupe) jusqu'à 6 fois par jour pendant 6 mois. Ces manifestations ont également été observées chez des lapins ayant reçu uniquement l'excipient. Des cas sporadiques d'iritis très légère à légère et une faible rougeur de l'humeur aqueuse ont également été observés dans les yeux traités par la cyclosporine, surtout au cours de la première semaine de traitement. Les concentrations sanguines maximales ( $C_{max}$ ) moyennes du médicament après l'administration de cyclosporine à des concentrations de 0,05 %, de 0,2 % ou de 0,4 % 3 fois par jour, et à une concentration de 0,4 % 6 fois par jour étaient de 0,328 ng/mL, de

0,997 ng/mL, de 0,570 ng/mL, et de 1,36 ng/mL, respectivement. La concentration sanguine individuelle maximale du médicament la plus élevée était de 3,75 ng/mL et a été mesurée chez un lapin ayant reçu de la cyclosporine à 0,2 %.

Des manifestations oculaires semblables ont été observées dans le cadre d'une étude de 3 mois chez le lapin (10/sexe/groupe) au cours de laquelle de la cyclosporine a été administrée par voie topique à des concentrations atteignant 0,4 % à des lapins 3 fois par jour pendant 3 mois. Les concentrations sanguines du médicament chez les animaux du groupe ayant reçu la cyclosporine à la concentration faible (0,05 %) étaient généralement en deçà du seuil de quantification de 0,2 ng/mL chez le lapin. Les concentrations sanguines maximales ( $C_{max}$ ) moyennes du médicament après l'administration de cyclosporine à des concentrations de 0,2 % et de 0,4 % 3 fois par jour étaient de 1,48 ng/mL et de 0,721 ng/mL, respectivement. La concentration sanguine individuelle maximale du médicament la plus élevée, qui était de 8,58 ng/mL, a été mesurée chez un lapin ayant reçu de la cyclosporine à 0,2 %. Cependant, la majorité des concentrations sanguines individuelles maximales du médicament étaient inférieures à 1,0 ng/mL.

Aucune toxicité oculaire ou générale liée au traitement n'a été observée chez des chiens (beagles) (6/sexe/groupe) lorsque de la cyclosporine a été administrée par voie topique dans l'œil à des concentrations atteignant 0,4 % jusqu'à 6 fois par jour pendant 1 an. Les concentrations sanguines maximales ( $C_{max}$ ) moyennes du médicament après l'administration de cyclosporine à des concentrations de 0,1 % 3 fois par jour, de 0,2 % 3 fois par jour et de 0,4 % 6 fois par jour étaient de 0,299 ng/mL, de 0,459 ng/mL et de 0,675 ng/mL, respectivement. La concentration sanguine individuelle maximale du médicament la plus élevée était inférieure à 1,2 ng/mL. Il n'y a eu aucune accumulation générale importante du médicament.

**Cancérogénicité :** Des études de cancérogénicité générale ont été menées chez des souris et des rats des 2 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 mg/kg/jour, de 4 mg/kg/jour et de 16 mg/kg/jour, des données probantes ont montré une tendance statistiquement significative aux lymphomes lymphocytaires chez les femelles, et la fréquence des carcinomes hépatocellulaires chez les mâles ayant reçu la dose moyenne dépassait nettement celle observée 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 mg/kg/jour, de 2 mg/kg/jour 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 administrées chez la souris et le rat étaient environ 1 000 et 500 fois plus élevées, respectivement, que la dose quotidienne chez l'humain, soit 1 goutte (28 microlitres) d'une émulsion ophtalmique de cyclosporine à 0,05 % 2 fois par jour dans chaque œil chez une personne de 60 kg (0,001 mg/kg/jour), en supposant que toute la dose est absorbée.

**Génotoxicité :** Le test d'Ames, le test de mutation génétique HGPRT sur cellules V79, 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 in vitro dans des lymphocytes humains a montré des signes d'un effet positif (c.-à-d. une induction d'échanges de chromatides sœurs).

**Toxicologie pour la reproduction et le développement :** Aucun signe de tératogénicité n'a été observé

chez les rats ou les lapins ayant reçu par voie orale des doses de cyclosporine atteignant 17 mg/kg/jour ou 30 mg/kg/jour, respectivement, durant l'organogenèse. Ces doses chez le rat et le lapin sont environ 17 000 et 30 000 fois plus élevées, respectivement, que la dose quotidienne chez l'humain, soit 1 goutte (28 microlitres) d'une émulsion ophtalmique de cyclosporine à 0,05 % 2 fois par jour dans chaque œil chez une personne de 60 kg (0,001 mg/kg/jour), en supposant que toute la dose est 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 chez l'humain, soit 1 goutte (28 microlitres) d'une émulsion ophtalmique de cyclosporine à 0,05 % 2 fois par jour dans chaque œil chez une personne de 60 kg (0,001 mg/kg/jour), en supposant que toute la dose est 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<sup>e</sup> jour de gestation jusqu'au 21<sup>e</sup> jour du postpartum présentait une augmentation du taux de mortalité postnatale; cette dose est 45 000 fois supérieure à la dose quotidienne administrée par voie topique chez l'humain, soit 0,001 mg/kg/jour, en supposant que toute la dose est 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 chez l'humain).

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

### LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **RESTASIS**®

#### Émulsion ophtalmique de cyclosporine

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à utiliser **RESTASIS** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **RESTASIS** sont disponibles.

#### Pourquoi utilise-t-on RESTASIS?

RESTASIS est utilisé pour traiter certains patients présentant une affection appelée sécheresse oculaire par déficience aqueuse. Si vous présentez cette affection, vos yeux ne produisent pas assez de larmes pour rester humides et ne pas vous gêner. Votre professionnel de la santé décidera si RESTASIS vous convient.

#### Comment RESTASIS agit-il?

RESTASIS contient de la cyclosporine. La cyclosporine est un médicament qui modifie l'action du système immunitaire. Elle réduit l'inflammation dans l'œil.

#### Quels sont les ingrédients de RESTASIS?

Ingrédient médicinal : cyclosporine

Ingrédients non médicinaux : carbomère copolymère de type A, huile de ricin, glycérine, polysorbate 80, eau purifiée et hydroxyde de sodium

#### RESTASIS se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Émulsion ophtalmique, 0,05 % p/v

#### N'utilisez pas RESTASIS dans les cas suivants :

- vous avez une infection de l'œil;
- vous êtes allergique à la cyclosporine ou à tout autre ingrédient de RESTASIS (voir la rubrique **Quels sont les ingrédients de RESTASIS?**);
- vous êtes allergique à l'un des composants du contenant de RESTASIS.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ou de recevoir RESTASIS, afin d'aider à éviter les effets secondaires et d'assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment :**

- si vous avez des antécédents de kératite herpétique (infection de la cornée). L'administration de RESTASIS n'a pas été étudiée chez les personnes qui présentent cette affection;
- si on vous a dit que vous avez une affection qui fait que vous ne produisez pas assez de larmes (appelée atteinte des glandes lacrymales au stade ultime);
- si vous présentez une sécheresse des yeux (aussi appelée kératoconjonctivite sèche) qui est le résultat d'une carence en vitamine A ou d'une cicatrisation (qui pourrait survenir à la suite d'un trouble causant la formation de cloques, d'une brûlure chimique, d'une affection de la peau, d'une infection de l'œil ou de l'exposition aux radiations). RESTASIS n'a pas fait l'objet d'études chez des personnes présentant une sécheresse des yeux en raison de ces causes;
- si vous conduisez un véhicule ou utilisez des machines. Votre vision pourrait devenir trouble immédiatement après l'application des gouttes RESTASIS. Attendez quelques minutes, le temps que votre vision redevienne claire, avant de tenter de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine;
- si vous allaitez. On ignore si la cyclosporine passe dans le lait maternel;
- si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.**

**Les produits ci-dessous pourraient interagir avec RESTASIS :**

Aucune étude portant sur les interactions médicamenteuses n'a été effectuée avec RESTASIS. Vous devriez consulter votre professionnel de la santé avant d'utiliser tout autre produit pour les yeux en même temps que RESTASIS.

**Comment RESTASIS s'administre-t-il?**

- Avant d'utiliser le produit, inversez doucement le flacon à quelques reprises jusqu'à ce que l'émulsion soit blanche et d'aspect uniforme.
- Chaque flacon doit être utilisé immédiatement après l'ouverture, et la dose, administrée dans chaque œil à traiter. Toute quantité restante doit être jetée après l'administration.
- Vous devez également éviter que l'embout du flacon entre en contact avec l'œil ou toute surface, car ce contact pourrait entraîner la contamination de l'émulsion ou une lésion de l'œil.
- RESTASIS peut être utilisé en même temps que des larmes artificielles. Il faut attendre 15 minutes entre l'administration de RESTASIS et celle des larmes artificielles.
- N'utilisez pas RESTASIS pendant que vous portez des verres de contact. Si vous devez porter des verres de contact, retirez-les avant d'appliquer RESTASIS. Attendez 15 minutes après avoir appliqué RESTASIS avant de les remettre.

## **Dose habituelle**

La dose habituelle de RESTASIS chez l'adulte est de 1 goutte dans chaque œil à traiter. Cette dose doit être administrée 2 fois par jour, à environ 12 heures d'intervalle.

## **Surdose**

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez utilisé une trop grande quantité de RESTASIS, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

## **Dose omise**

Si vous omettez une dose, administrez-la le plus tôt possible. Cependant, s'il est presque l'heure de la prochaine dose, sautez la dose omise et reprenez l'administration à l'heure habituelle. Ne doublez pas la dose.

## **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à RESTASIS?**

Lorsque vous utilisez RESTASIS, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

### **Troubles touchant les yeux**

- Sensation de brûlure dans l'œil
- Sécheresse de l'œil
- Écoulement de l'œil
- Irritation de l'œil
- Démangeaisons de l'œil
- Douleur à l'œil
- Rougeur de l'œil
- Vision trouble
- Enflure de l'œil
- Sensation de sable ou de corps étranger dans l'œil
- Sensibilité de l'œil à la lumière
- Lésion accidentelle de la surface de l'œil causée par l'embout du flacon entrant en contact avec l'œil

### **Troubles du système nerveux**

- Maux de tête

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Réactions allergiques : difficulté à respirer, urticaire, essoufflement, enflure de la langue, enflure de la gorge, enflure du visage			√

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires ([www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html](http://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html)) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

#### Conservation

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

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

#### Pour en savoir plus sur RESTASIS :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada ([www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html](http://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html)), ou le site Web du fabricant ([www.allergan.ca](http://www.allergan.ca)), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-668-6424.

Le présent feuillet a été rédigé par Allergan Inc.

Dernière révision : 24 mai 2022