

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr^{TEVA}-CYCLOSPORINE

Cyclosporine

Émulsion ophtalmique à 0,05 % p/v

Norme Teva

Anti-inflammatoire / Immunomodulateur

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
M1B 2K9

Date de rédaction :
Le 14 mars 2017

Numéro de contrôle de la présentation : 190985

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE 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
CONSERVATION ET STABILITÉ	10
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	10
 PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	11
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	11
ESSAIS CLINIQUES.....	11
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	16
TOXICOLOGIE	22
RÉFÉRENCES.....	31
 PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	33

PrTEVA-CYCLOSPORINE
Cyclosporine
Émulsion ophtalmique à 0,05 % p/v

Norme Teva

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneur	Ingrédients non médicinaux
Ophtalmique	Émulsion à 0,05 % p/v	Carbomère copolymère de type A, eau purifiée, glycérine, huile de ricin, hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH), polysorbate 80.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

L'émulsion ophtalmique TEVA-CYCLOSPORINE à 0,05 % p/v est indiquée pour le traitement de la sécheresse oculaire par hyposécrétion lacrymale modérée à modérément grave (degré de gravité de 2 – 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, tels que la vue brouillée. Cette indication repose sur une analyse des données groupées d'une sous-population de patients ayant pris part à trois études clés (pour de plus amples renseignements, voir **ESSAIS CLINIQUES**).

L'efficacité du traitement monothérapeutique par l'émulsion ophtalmique de cyclosporine n'a pas été démontrée chez les patients présentant une atteinte plus grave (degré de gravité de 4 selon les lignes directrices du DEWS).

Personnes âgées (> 65 ans)

Globalement, aucune différence n'a été observée en ce qui a trait à l'innocuité et à l'efficacité du traitement chez les patients âgés et chez les sujets plus jeunes.

Enfants (< 18 ans)

Il n'existe pas de données concernant l'emploi de la cyclosporine chez les enfants.

CONTRE-INDICATIONS

¹ Rapport de l'International Dry Eye WorkShop (DEWS). The Ocular Surface, avril 2007;(52): 65-204.

- Hypersensibilité à ce médicament, aux ingrédients de la préparation ou aux constituants du contenant. Pour en connaître la liste complète, reportez-vous à la section **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la présente monographie.
- Infection oculaire évolutive

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Ce produit est réservé à l'usage ophtalmique.

Carcinogénèse et mutagenèse

Voir **TOXICOLOGIE**.

Ophtalmologie

L'émulsion ophtalmique de cyclosporine à 0,05 % p/v n'a pas été étudiée chez les patients ayant des antécédents de kératite herpétique, d'atteinte des glandes lacrymales au stade terminal ou de kératoconjonctivite sèche (KCS) secondaire à la destruction des cellules caliciformes de la conjonctive, comme on l'observe à la suite d'une carence en vitamine A; à la cicatrisation, comme dans les cas occasionnés par la pemphigoïde cicatricielle, une brûlure causée par des produits alcalins, le syndrome de Stevens-Johnson, le trachome; ou à la radiothérapie.

Il faut aviser le patient d'éviter que l'embout de l'ampoule n'entre en contact avec l'œil ou une surface quelconque, sans quoi l'émulsion pourrait devenir contaminée. Il faut également lui recommander d'éviter tout contact de l'ampoule avec l'œil, afin de prévenir le risque de lésion oculaire.

TEVA-CYCLOSPORINE ne doit pas être administré pendant le port de lentilles cornéennes. Le cas échéant, le patient doit d'abord enlever ses lentilles, puis appliquer l'émulsion et attendre ensuite 15 minutes avant de les remettre.

Système immunitaire

Certaines personnes peuvent être hypersensibles à TEVA-CYCLOSPORINE. En effet, de graves réactions, telles qu'œdème de Quincke, enflure du visage et de la langue, œdème pharyngé, dyspnée et urticaire ont été signalées par suite de l'emploi de cyclosporine sous forme d'émulsion ophtalmique (voir Effets indésirables signalés après la commercialisation du médicament). Le patient doit être avisé d'interrompre le traitement en cas de réaction allergique.

Risques professionnels

Étant donné qu'il s'agit d'une émulsion, TEVA-CYCLOSPORINE peut temporairement brouiller la vue. Il faut donc avertir le patient d'attendre, le cas échéant, que sa vue s'éclaircisse avant de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines.

Populations et cas particuliers

Grossesse : Il n'existe pas de données satisfaisantes sur l'emploi de l'émulsion ophtalmique de cyclosporine chez la femme enceinte. Par contre, chez l'animal, les études montrent que la cyclosporine a des effets toxiques sur la reproduction lorsqu'elle est administrée en doses fortement toxiques pour la mère (voir **TOXICOLOGIE**).

TEVA-CYCLOSPORINE ne devrait pas être utilisé durant la grossesse si ses avantages ne surpassent pas les risques.

Allaitement : L'excrétion de la cyclosporine dans le lait maternel après son administration par voie générale est un fait connu, mais aucune étude n'a évalué ce qu'il en est après l'administration topique. Bien qu'il ne soit pas possible de détecter des concentrations sanguines après l'administration topique de cyclosporine, la prudence est de mise si l'on administre TEVA-CYCLOSPORINE à une femme qui allaite.

Emploi chez les enfants : L'innocuité et l'efficacité de la cyclosporine sous forme d'émulsion ophtalmique n'ont été étudiées que chez l'adulte.

Emploi chez les personnes âgées : Globalement, aucune différence n'a été observée en ce qui a trait à l'innocuité et à l'efficacité du traitement chez les patients âgés et chez les sujets plus jeunes.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables

L'effet indésirable le plus fréquemment observé après l'instillation de l'émulsion ophtalmique de cyclosporine à 0,05 % p/v est une sensation de brûlure oculaire.

Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables d'un médicament sont utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs.

Les données combinées de trois études cliniques clés de phase III montrent qu'au cours de la première année, environ 29 % des patients traités ont eu des effets (réactions) indésirables liés au traitement. La majorité de ces effets étaient de nature oculaire, d'intensité légère ou modérée,

et aucun ne s'est révélé grave. Observée chez environ 17 % des patients au cours de la première année mais chez seulement 5 % (nouveaux cas) après 2 ans, la brûlure oculaire est l'effet indésirable qui a été signalé le plus souvent. Les effets indésirables présentés dans le tableau ci-dessous sont ceux qui ont été observés à une fréquence ≥ 1 % dans les trois essais cliniques contrôlés par l'administration de l'excipient du médicament.

Tableau I — Effets indésirables liés au traitement, signalés par ≥ 1 % des patients sous cyclosporine à 0,05 % lors des essais cliniques contrôlés par l'excipient du médicament (population en ITT – données groupées sur 12 mois provenant des études 192371-002, 192371-003 et 192371-501)

Terme utilisé lors du signalement	Émulsion ophtalmique de cyclosporine à 0,05 % N = 436 (%)	Excipient / Cyclosporine 0,1 %	
		Phase contrôlée de 6 mois – Excipient N = 442 (%)	Phase de prolongation de 6 mois – Cyclosporine 0,1 % N = 323 (%)
Organe des sens			
Brûlure oculaire	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 (SAP)	11 (2,5 %)	9 (2,0 %)	7 (2,2 %)
Douleur oculaire	10 (2,3 %)	11 (2,5 %)	5 (1,5 %)
Sensation de piquêre 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 vue	8 (1,8 %)	12 (2,7 %)	1 (0,3 %)
Sécheresse oculaire	7 (1,6 %)	2 (0,5 %)	-
Organisme en général			
Céphalée	7 (1,6 %)	5 (1,1 %)	2 (0,6 %)

Remarque : Les effets indésirables liés au traitement actif ont été signalés sur une période de 12 mois, tandis que ceux liés à l'excipient ne couvrent qu'une période de 6 mois.

SAP : Sans autre précision.

Dans l'ensemble, la fréquence des effets indésirables signalés était plus élevée peu après le début du traitement par la cyclosporine sous forme d'émulsion ophtalmique, mais elle a diminué au fur et à mesure par la suite.

Effets indésirables peu fréquents (< 1 %) observés au cours des essais cliniques

Les effets indésirables observés sur une période de 12 mois chez < 1 % des patients sous cyclosporine à 0,05 % lors des trois essais cliniques contrôlés par l'excipient du médicament 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 : éruptions cutanées, alopecie

Organes des sens : conjonctivite (SAP), œdème palpébral, blépharite, érythème palpébral, asthénopie, chalazion, conjonctivite bactérienne, abrasion de la cornée, infiltrats cornéens, néovascularisation de la cornée, eczéma palpébral, œdème oculaire, hémorragie conjonctivale, kératite dendritique, kératite ponctuée superficielle, augmentation du larmoiement, otalgie, ulcère cornéen (SAP), kératite ulcéreuse, corps flottants dans le vitré.

Effets indésirables signalés après la commercialisation du médicament

À ce jour, les effets indésirables signalés après la commercialisation du médicament cadrent avec ceux qui l'ont été au cours des essais cliniques contrôlés par l'excipient, la majorité d'entre eux étant de nature oculaire. D'autres n'ont cependant pas été observés durant les essais cliniques sur l'émulsion ophtalmique de cyclosporine à 0,05 %, ceux-ci entre autres : enflure de l'œil, hypersensibilité comprenant de graves cas d'œdème de Quincke, d'enflure du visage et de la langue, d'œdème pharyngé, de dyspnée et d'urticaire, sensation de brûlure, prurit, lésion superficielle de l'œil (causée par un contact entre l'œil et l'ampoule au cours de l'administration).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

La cyclosporine n'a pas fait l'objet d'études d'interactions médicamenteuses.

Les médicaments qui agissent sur le cytochrome P₄₅₀ pourraient modifier le métabolisme de la cyclosporine. Étant donné que l'administration oculaire de l'émulsion ophtalmique de cyclosporine à 0,05 % p/v ne donne pas lieu à une absorption générale décelable, il ne devrait y avoir aucune interaction entre TEVA-CYCLOSPORINE en application topique et les médicaments administrés par voie générale.

Interactions médicament-médicament

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre la cyclosporine et les autres médicaments.

Interactions médicament-aliments

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre la cyclosporine et les aliments.

Interactions médicaments-herbes médicinales

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre la cyclosporine et les herbes médicinales.

Interactions médicament-épreuves de laboratoire

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre la cyclosporine et les épreuves de laboratoire.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Il n'existe pas de considérations posologiques particulières dont il faille tenir compte avant d'amorcer le traitement par l'émulsion ophtalmique TEVA-CYCLOSPORINE à 0,05 % p/v.

Dose recommandée et ajustement posologique

La dose recommandée est d'une goutte de TEVA-CYCLOSPORINE, instillée deux fois par jour dans l'œil, à intervalles d'environ 12 heures.

Cette dose recommandée, qui est aussi la dose maximale recommandée, devrait servir à la fois de dose initiale et de dose courante lors d'un traitement prolongé. Compte tenu de la faible disponibilité générale du produit, aucun ajustement posologique ne devrait être nécessaire en cas d'affection comorbide. Il n'existe que des données limitées sur l'administration prolongée (jusqu'à 40 mois) de l'émulsion ophtalmique de cyclosporine, lesquelles proviennent d'essais cliniques. On s'attend à ce que l'utilisation de ce produit se poursuive à long terme.

Administration

Avant d'utiliser le médicament, il faut agiter l'ampoule de haut en bas à quelques reprises, jusqu'à l'obtention d'une émulsion opaque blanche d'aspect homogène.

Chaque ampoule à usage unique doit être utilisée dès son ouverture. La quantité d'émulsion restante doit être jetée immédiatement après l'administration de la dose dans l'œil ou les deux yeux.

Il faut recommander au patient d'éviter que l'embout de l'ampoule n'entre en contact avec l'œil ou une surface quelconque, sans quoi l'émulsion pourrait devenir contaminée. Il faut également lui recommander d'éviter tout contact de l'ampoule avec l'œil, afin de prévenir le risque de lésion oculaire.

TEVA-CYCLOSPORINE ne doit pas être administré pendant le port de lentilles cornéennes. Le cas échéant, le patient doit enlever ses lentilles d'abord, puis appliquer l'émulsion et attendre ensuite 15 minutes avant de les remettre.

TEVA-CYCLOSPORINE peut être utilisé conjointement avec des larmes artificielles, à condition qu'un délai de 15 minutes sépare l'application de chacun des produits.

Dose oubliée

En cas d'oubli, le patient doit prendre la dose omise dès que possible, à moins que l'heure de la prochaine n'approche. Si tel est le cas, il doit laisser tomber la dose oubliée et poursuivre son traitement selon l'horaire habituel. La dose ne doit pas être doublée et ne doit pas dépasser deux gouttes par jour dans l'œil ou les yeux affectés.

SURDOSAGE

Il n'existe pas de cas de surdosage d'émulsion ophtalmique de cyclosporine utilisée par voie topique chez l'être humain. L'utilisation topique d'une dose excessive d'émulsion ophtalmique de cyclosporine ne devrait pas entraîner de toxicité oculaire. En outre, compte tenu de la faiblesse des concentrations systémiques auxquelles donne lieu l'administration topique, le risque d'intoxication générale à la suite d'un surdosage topique d'émulsion ophtalmique est infime.

La quantité de cyclosporine contenue dans une seule ampoule d'émulsion à 0,05 % est de 0,2 mg. Or la dose initiale de NEORAL[®] (cyclosporine) ajustée en fonction du poids qui est recommandée chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde ou de psoriasis est de 2,0 mg/kg/jour par voie générale. Par conséquent, un enfant de 14 kg (30 lb) qui boirait tout le contenu d'une ampoule ingérerait une dose environ 140 fois plus faible que la dose initiale de NEORAL[®] recommandée chez ces patients.

En cas de surdosage présumé, et plus particulièrement d'ingestion orale accidentelle, il faut communiquer avec le centre antipoison de sa 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, mais son mécanisme d'action précis n'est pas connu.

Pharmacodynamie

L'administration de cyclosporine sous forme d'émulsion à teneur plus élevée n'entraîne pas d'amélioration de la réponse clinique.

Pharmacocinétique

Dans tous les échantillons prélevés chez des sujets ayant reçu pendant 12 mois ou moins deux doses topiques de cyclosporine par jour sous forme d'émulsion ophtalmique à 0,05 %, la concentration sanguine de cyclosporine A était inférieure à la limite de détection de 0,1 ng/mL d'un protocole spécifique de CLHP-SM. Les taux étaient en fait plus de 6550 fois inférieurs aux concentrations observées chez des patients recevant de la cyclosporine par voie générale pour le

traitement d'affections ne menaçant pas le pronostic vital. Aucune accumulation sanguine du médicament n'a été décelée durant 12 mois de traitement par l'émulsion ophtalmique de cyclosporine.

Populations et états particuliers

Insuffisance hépatique ou 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 d'administration d'une émulsion ophtalmique à 0,05 % p/v, l'administration de TEVA-CYCLOSPORINE ne devrait pas être plus risquée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale que chez les autres.

CONSERVATION ET STABILITÉ

L'émulsion ophtalmique TEVA-CYCLOSPORINE à 0,05 % p/v doit être conservée entre 15 °C et 25 °C. Il faut indiquer au patient de garder les ampoules dans leur enveloppe d'aluminium jusqu'au moment de leur utilisation.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

L'émulsion ophtalmique TEVA-CYCLOSPORINE à 0,05 % p/v se présente sous forme d'émulsion stérile sans agent de conservation offerte en ampoules de polyéthylène de basse densité à usage unique renfermant 0,4 mL chacun. Plateaux de 30 ampoules.

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

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

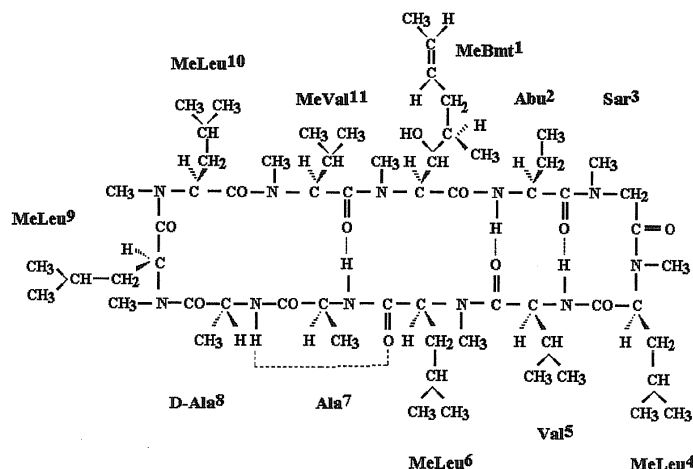
Dénomination commune : Cyclosporine

Dénomination systématique : Cyclo[[*(E)*-(2*S*,3*R*,4*R*)-3-hydroxy-4-méthyl-2-(méthylamino)-6-octénoyl]-L-2-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 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : La cyclosporine se présente sous forme de fine poudre blanche ou presque blanche pratiquement insoluble dans l'eau, dont le point de fusion est de 144 °C – 146 °C.

ESSAIS CLINIQUES

Données démographiques et méthodologie des essais

Les détails sur la démographie des sujets des trois études clés contrôlées par excipient menées chez des patients atteints de kératoconjonctivite sèche modérée ou grave sont présentés dans le

tableau II. Dans toutes ces études, la cyclosporine a été administrée par voie ophtalmique deux fois par jour, sous forme d'émulsion. Le nombre de patients atteints de kératoconjonctivite sèche modérée ou grave qui ont été inclus dans la population en ITT de ces trois études de phase III se chiffrait à 1315. L'âge de ces derniers allait de 18,4 à 90,3 ans, la moyenne ($\pm$ ÉT) étant de $58,6 \pm 14,0$ ans pour l'ensemble des études. La population était constituée en majeure partie de Caucasiens (1160/1315, soit 88,2 %) et comprenait plus de femmes (1087/1315, soit 82,7 %) que d'hommes (228/1315, soit 17,3 %).

Tableau II — Résumé de la démographie des patients atteints de kératoconjonctivite sèche modérée ou grave ayant participé aux études cliniques

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée ¹	Nombre de sujets dans la population en ITT	Âge moyen (intervalle)	Répartition des sexes H/F (%)
002	Étude multicentrique à répartition aléatoire et à double insu contrôlée par excipient menée chez des groupes parallèles	Cyclosporine à 0,05 %, à 0,1 % ou excipient deux fois par jour 12 mois (6 mois d'étude contrôlée par excipient suivis d'une prolongation de 6 mois de traitement par la cyclosporine)	405	59,3 (21,6 – 90,3)	87 / 318 (21,5 / 78,5)
003	Étude multicentrique à répartition aléatoire et à double insu contrôlée par excipient	Cyclosporine à 0,05 %, à 0,1 % ou excipient deux fois par jour 12 mois (6 mois d'étude contrôlée par excipient suivis d'une prolongation de 6 mois de traitement par la cyclosporine)	472	59,8 (24,0 – 90,3)	75 / 397 (15,9 / 84,1)
501	Étude multicentrique à répartition aléatoire et à double insu contrôlée par excipient	Cyclosporine à 0,05 %, à 0,1 % ou excipient deux fois par jour 12 mois (6 mois d'étude contrôlée par excipient suivis d'une prolongation de 18 mois de traitement par la cyclosporine)	438	56,8 (18,4 – 88,3)	66 / 372 (15,1 / 84,9)

¹ Durant la période de prolongation de traitement de toutes ces études, tous les patients qui avaient jusque-là reçu l'excipient ont désormais reçu de la cyclosporine à 0,1 %.

Après une phase initiale de traitement à l'insu d'une durée de 6 mois, tous les patients de ces études pouvaient poursuivre le traitement par la cyclosporine (ceux qui recevaient l'excipient durant la phase initiale sont passés, à l'insu, à la cyclosporine à 0,1 %).

La méthodologie des trois études comprenait une phase préliminaire de sevrage de 2 semaines, pendant laquelle les patients étaient invités à interrompre la prise de tout médicament contre la kératoconjonctivite sèche et à utiliser uniquement REFRESH® dans les deux yeux, au besoin. À partir de là, les patients qui répondaient encore aux critères d'admission rigoureux ont été admis dans une phase de traitement de 6 mois à l'insu contrôlé par excipient. Durant cette phase, les patients ont été répartis aléatoirement, les uns devant recevoir de la cyclosporine à 0,05 % ou à 0,1 %, et les autres, l'excipient commun de ces préparations (renfermant 1,25 % d'huile de ricin), à raison d'une goutte dans chaque œil deux fois par jour pendant 6 mois.

Durant cette phase, les patients étaient autorisés à continuer à utiliser REFRESH®, mais on les a enjoins de ne plus l'utiliser une semaine avant la visite du quatrième mois et d'essayer de ne pas y recourir plus de 8 fois par jour après cette visite ainsi que jusqu'à la fin de l'essai. Les visites et les évaluations pendant la phase de traitement à l'insu ont été effectuées au début de l'étude ainsi qu'aux 1^{er}, 3^e, 4^e et 6^e mois.

Malgré la supériorité numérique de plusieurs paramètres de la cyclosporine par rapport à ceux observés avec l'excipient dans chacun des essais cliniques individuels, la valeur relativement élevée des écarts types obtenus montre qu'en général, le seuil de signification statistique n'a pas été atteint. Étant donné que la méthodologie des trois études clés était identique et les critères d'inclusion et d'exclusion semblables, une méta-analyse *a posteriori* a été planifiée et menée.

Cette méta-analyse a évalué l'efficacité du médicament dans une sous-population des trois études clés, sous-population caractérisée par une sécheresse oculaire de gravité 2 ou 3. Cette classification, établie d'après 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 aperçu, après le début des essais, qu'il se pouvait que les cas graves (degré de gravité 4 selon la classification du DEWS) ne fussent pas atténués par l'administration de cyclosporine seule. La population atteinte de sécheresse oculaire de gravité 2 ou 3 comprenait le sous-groupe de la population en ITT 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 dans le test de Schirmer avec anesthésie
- score de vue brouillée ≤ 2

Les critères 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 vue brouillée au 6^e mois. Le critère d'efficacité secondaire était la réponse au test de Schirmer avec anesthésie. Pour être considéré comme répondeur dans ce test, le patient devait, au 6^e mois, avoir présenté une augmentation ≥ 10 mm/5 min par rapport à la valeur mesurée au début de l'étude (c.-à-d. la différence entre le résultat obtenu au 6^e mois et celui obtenu au début de l'étude).

Au 6^e mois, la différence entre le nombre de répondeurs dans le groupe sous cyclosporine et le groupe sous excipient s'élevait à environ 9 % – 12 %, selon le critère d'évaluation considéré (voir le tableau IV).

Tableau III — Résumé de la démographie des patients atteints de sécheresse oculaire de degré 2 ou 3 (cyclosporine à 0,05 % et excipient seulement) dans le cadre de l'analyse des données groupées

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets atteints de sécheresse oculaire de gravité 2 ou 3 dans la population en ITT ¹	Âge moyen (intervalle) ¹	Répartition des sexes H/F (%) ¹
002/003/501	Étude multicentrique à répartition aléatoire et à double insu contrôlée par excipient menée chez des groupes parallèles	Cyclosporine à 0,05 %, à 0,1 % ou excipient deux fois par jour 6 mois d'étude contrôlée par excipient	316	60,6 (25 – 90)	67 / 249 (21,2 / 78,8)

¹ Ne comprend que les patients ayant reçu la cyclosporine à 0,05 % ou l'excipient seulement.

Tableau IV — Résultats à 6 mois chez les patients en ITT souffrant de sécheresse oculaire de degré 2 ou 3

N° de l'étude	Critère d'évaluation	Proportion des patients ayant obtenu un score de 0 (N)		p Risque relatif [IC ₉₅ %]
		Cyclosporine à 0,05%	Excipient	
002/003/501	<u>Primaire</u> Répondeurs dans le 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]
	Répondeurs dans le test de vue brouillée	49,6 % (70 / 141)	37,7 % (60 / 159)	0,036 1,32 [1,02 – 1,71]
	<u>Secondaire</u> Répondeurs dans le test de Schirmer avec anesthésie	17,1 % (22 / 129)	6,2 % (9 / 146)	0,005 2,68 [1,30 – 5,52]

Répondeurs dans le test de coloration de la surface totale de l'œil : Étaient considérés comme ayant une réponse complète à ce test les patients dont le score était de 0 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 groupées (002, 003 et 501) était semblable dans le groupe sous cyclosporine à 0,05 % et dans le

groupe recevant l'excipient ($p = 0,678$). Le score moyen 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.

Différence statistiquement significative, le groupe sous cyclosporine à 0,05 % comprenait, à 6 mois, une proportion plus élevée de réponders au test de coloration de la surface totale de l'œil que le groupe sous excipient (12,0 % p/r à 3,1 %, $p = 0,003$).

Répondeurs dans le test de vue brouillée : Étaient considérés comme ayant une réponse complète à ce test les patients dont le score était de 0 au moment de l'évaluation, effectuée au 6^e mois. Comme la vue brouillée ne constituait pas un critère d'inclusion, pouvaient être réponders les patients dont la vue était redevenue claire ou ceux dont la vue ne s'était pas embrouillée jusqu'au 6^e mois.

La distribution des scores de vue brouillée au début des trois études groupées était similaire dans le groupe sous cyclosporine à 0,05 % et dans le groupe recevant l'excipient ($p = 0,868$). La proportion de patients ayant un score de vue brouillée de 2, 1 et 0 au début de chacune des études était de respectivement 43,2 %, 26,4 % et 30,4 % dans le groupe sous cyclosporine à 0,05 %, et de respectivement 46,4 %, 21,4 % et 32,1 % dans le groupe recevant l'excipient.

Différence statistiquement significative, le groupe sous cyclosporine à 0,05 % comprenait, à 6 mois, une proportion plus élevée de réponders au test de vue brouillée que le groupe sous excipient (49,6 % p/r à 37,7 %, $p = 0,036$).

Répondeurs dans le test de Schirmer avec anesthésie : Étaient considérés comme ayant une réponse complète à ce test les patients ayant présenté une augmentation ≥ 10 mm/5 min par rapport à la valeur mesurée au début de l'étude (c.-à-d. la différence entre le résultat obtenu au 6^e mois et celui obtenu au début de l'étude).

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

Différence statistiquement significative, le groupe sous cyclosporine à 0,05 % comprenait, à 6 mois, une proportion plus élevée de réponders au test de Schirmer avec anesthésie que le groupe sous excipient (17,1 % p/r à 6,2 %, $p = 0,005$).

Les résultats de la méta-analyse des trois essais cliniques clés montrent coup sur coup une différence statistiquement significative en faveur de la cyclosporine à 0,05 % au 6^e mois, tant pour ce qui est de la proportion de patients ne présentant plus aucune coloration de la surface totale de l'œil que de la proportion de patients ne signalant pas de vue brouillée, soit les deux critères d'évaluation coprimaires. De plus, ces résultats sont appuyés par la différence statistiquement significative entre les deux groupes eu égard à la proportion de patients présentant une augmentation marquée de la production de larmes, principal critère d'évaluation secondaire.

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

Une analyse de sous-groupes souffrant ou non d'une affection sous-jacente parmi les sujets atteints de sécheresse oculaire de gravité 2 ou 3 ayant participé aux trois essais clés a montré que la cyclosporine à 0,05 % a donné de meilleurs résultats que l'excipient chez les patients atteints du syndrome de Sjögren (répondeurs dans le test de coloration de la surface totale de l'œil : 17,1 % (7/41) p/r 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, mais la différence entre le groupe sous cyclosporine à 0,05 % et le groupe recevant l'excipient était moins importante et n'était pas statistiquement significative non plus (9,9 % [10/101] p/r à 4,0 % [5/126] respectivement, $p = 0,072$).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie

L'utilisation topique de la cyclosporine entraîne des effets strictement locaux et l'action de cet agent est qualifiée d'immunomodulatrice.

Immunomodulation

L'application topique de cyclosporine (à 0,05 % ou à 0,1 %) entraîne une suppression de l'activation des lymphocytes T à un stade précoce (transition de la phase G_0 à la phase G_1) et une inhibition de la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires dans les tissus de la surface oculaire (conjonctive et glandes lacrymales accessoires). Ces concentrations sont suffisamment élevées pour être efficaces sans entraîner de toxicité locale apparente. Cependant, la cyclosporine n'inhibe pas, à ces concentrations, la capacité générale (thymique) de l'organisme de répondre à la stimulation antigénique par la prolifération/activation des lymphocytes T. Seuls les stades précoces de l'activation des lymphocytes T sont supprimés, et non le stade de différenciation en lymphocytes T effecteurs, responsables de l'élimination des envahisseurs. Les agressions à la surface de l'œil peuvent toujours être prises en charge par les lymphocytes T ainsi que par les lymphocytes B, les phagocytes et les autres cellules immunitaires^{6, 11}.

Une preuve de l'intégrité immunitaire de la surface oculaire réside dans le fait qu'on n'observe pas d'infection oculaire opportuniste après l'application topique de la cyclosporine chez l'homme ou l'animal. L'émulsion topique de cyclosporine exercerait donc son effet thérapeutique sur l'œil grâce en partie à son action immunomodulatrice locale et non par une action immunodépressive générale.

Mécanisme d'action au niveau cellulaire

Historiquement, la cyclosporine a été utilisée par voie générale pour prévenir le rejet lors d'une transplantation d'organe solide. Son mécanisme d'action au niveau cellulaire est maintenant bien connu. Ainsi, à mesure que les lymphocytes T sont activés, un complexe constitué de calcineurine (une sérine-thréonine phosphatase dépendante du complexe calcium-calmoduline) et du NF-ATc (facteur nucléaire des cellules T activées) se forme dans le cytoplasme de la cellule⁶.

La formation de ce complexe entraîne la déphosphorylation de NF-ATc, qui peut dès lors migrer dans le noyau (NF-ATn) et se lier à une séquence promotrice de l'ADN, déclenchant ainsi la synthèse de plusieurs facteurs nucléaires, dont diverses cytokines pro-inflammatoires.

La cyclosporine se lie à son récepteur cytoplasmique, la cyclophiline, présente dans le cytoplasme de pratiquement toutes les cellules épithéliales. Une fois cette liaison établie, la cyclophiline se lie au complexe calcineurine, prévenant ainsi la déphosphorylation du NF-ATc. La translocation du NF-ATc dans le noyau se trouve donc de ce fait inhibée, et ultérieurement la liaison de ce dernier à la séquence promotrice, si bien que la cellule T ne peut plus être activée. On pense que la raison pour laquelle il faut quelques semaines avant que la cyclosporine ne soit efficace tient au fait qu'elle ne désactive pas les cellules T déjà activées, mais qu'elle empêche l'activation de nouveaux lymphocytes T.

Il a également été démontré que la cyclosporine inhibe l'activation du NF- κ B, un facteur nucléaire jouant un rôle dans la régulation des gènes codant diverses cytokines immunitaires et pro-inflammatoires telles que le TNF, l'IL-1, l'IL-2 et l'IL-8^{7,14}. Elle inhibe la synthèse et/ou la sécrétion de plusieurs cytokines pro-inflammatoires produites par les Th1, telles que l'IL-2, l'IL-6, l'INF- 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. L'IL-13 serait, croit-on, l'une des protéines clés intervenant dans la régulation de la production de cytokines anti-inflammatoires de type Th2.

Modèle canin de xérophtalmie

Les mécanismes cellulaires de la kératoconjonctivite sèche chronique et l'effet de l'application topique de cyclosporine dans le traitement de la sécheresse oculaire ont été évalués à l'aide d'un modèle canin de xérophtalmie. Pour ce faire, on a réparti quatorze chiens dans trois groupes. Ceux du groupe 1 (N = 5) ont reçu une émulsion de cyclosporine à 0,2 % à raison de 1 goutte deux fois par jour dans chaque œil pendant 12 semaines. Ceux du groupe 2 (N = 5) ont reçu une émulsion de cyclosporine à 0,05 % à raison de 1 goutte deux fois par jour dans chaque œil pendant 12 semaines. Ceux du groupe 3 (N = 4) ont reçu l'excipient, eux aussi à raison de 1 goutte deux fois par jour dans chaque œil pendant 12 semaines. Comme aucune amélioration significative n'a été observée après 12 semaines de traitement chez les chiens sous cyclosporine à 0,05 % ou sous excipient, quatre des cinq chiens recevant la cyclosporine à 0,05 % et deux des quatre chiens recevant l'excipient ont été transférés dans le groupe sous cyclosporine à 0,2 % après une période de sevrage d'au moins un mois, en vue d'une évaluation plus approfondie de l'efficacité de la cyclosporine à 0,2 %. Par conséquent, à la fin de l'étude, le nombre total de chiens à l'œil sec sous cyclosporine à 0,2 % était de 11.

Avant le traitement par la cyclosporine, un examen par lampe à fente avait révélé que la surface oculaire de ces chiens manquait d'éclat et qu'elle était hautement kératinisée, translucide à opaque et vascularisée. Ces manifestations oculaires graves ont été observées à divers degrés chez tous les chiens.

Les biopsies de la conjonctive effectuées avant le traitement ont montré un taux élevé d'infiltration lymphocytaire, signe de réaction immunitaire locale. Les coupes tissulaires ont été colorées par la méthode TUNEL (*Terminal deoxynucleotidyl transferase biotin-dUTP nick end*

labeling), utilisée pour déceler les cellules apoptotiques. L'évaluation des spécimens de biopsie à l'aide de cette méthode a donné des résultats positifs dans les cellules acineuses lacrymales. Ces cellules matures sont généralement stables. Les lymphocytes infiltrants, qui seraient normalement apoptotiques, ne présentaient au contraire aucun signe d'apoptose pour la plupart, ce qui témoigne d'une activation et d'une accumulation de ces cellules.

Douze semaines après le traitement (groupe traité par la cyclosporine à 0,2 %), l'évaluation par lampe à fente a montré une restauration du lustre de la surface oculaire (test de larmes de Schirmer, 10 des 11 chiens souffrant de xérophtalmie 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 cette dernière. Sur les cinq chiens sous cyclosporine à 0,05 %, deux ont aussi présenté une amélioration similaire des aspects cliniques. Aucune modification n'a été observée dans le groupe recevant l'excipient.

L'évaluation histologique des biopsies effectuées 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 sous cyclosporine à 0,2 %). Aucune amélioration significative n'a été observée dans les groupes ayant reçu l'excipient ou la cyclosporine à 0,05 %. De plus, l'essai TUNEL a montré une diminution de l'apoptose des cellules acineuses de l'épithélium des glandes lacrymales dans les échantillons provenant des animaux ayant été 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.

Le taux de TGF- β 1 contenu dans des échantillons de larmes provenant de trois chiens atteints de sécheresse oculaire a été mesuré par un test ELISA avant et après le traitement (cyclosporine à 0,2 %). Chez deux des chiens traités, les taux élevés observés dans les échantillons prélevés avant le traitement avaient diminué de plus de 50 %. Aucune variation n'a été observée chez le troisième chien. Cette augmentation initiale du taux de TGF- β 1 est considérée comme étant une réponse de la surface oculaire à l'inflammation et aux blessures. La diminution du taux de TGF- β 1 dans les larmes pourrait traduire une amélioration ou une cicatrisation de la surface oculaire.

Pharmacocinétique préclinique

Métabolisme oculaire

Les tissus oculaires du lapin albinos ne métabolisent pas la cyclosporine, ce qui explique qu'après l'administration d'une goutte unique d'une émulsion de 50 μ L de 3 H-cyclosporine à 0,2 % à des mâles et à des femelles, aucun métabolite n'a été décelé dans la conjonctive, la cornée, la sclère, l'humeur aqueuse, l'iris, le corps ciliaire, la choroïde, la rétine ou encore les glandes lacrymales.

Absorption, distribution et élimination oculaires

L'administration ophtalmique d'une émulsion topique de cyclosporine produit des concentrations élevées dans les tissus oculaires superficiels du lapin albinos et du beagle, et des concentrations relativement faibles dans les tissus oculaires internes. Plus élevées dans la cornée et la sclère des

lapins que dans celles des chiens après une administration de courte durée, les concentrations de médicament observées dans les tissus superficiels après l'instillation d'une émulsion de cyclosporine à 0,2 % dans l'œil étaient généralement constantes d'une étude à l'autre chez une espèce donnée. Dans la conjonctive cependant, elles étaient pratiquement égales chez les lapins et les chiens. Plus élevées dans l'humeur aqueuse, le corps ciliaire et l'iris des lapins albinos que dans ceux des beagles, les concentrations de médicament dans les tissus oculaires internes étaient faibles et relativement constantes d'une étude à l'autre pour un modèle animal donné.

Les concentrations de cyclosporine dans les tissus oculaires des beagles mâles ayant reçu une goutte unique de 35 µL d'émulsion de cyclosporine à 0,2 % dans l'œil étaient elles aussi relativement constantes entre 20 minutes et 3 heures après l'administration, après quoi elles se sont mises à diminuer lentement. Chez les beagles mâles toujours, la $C_{\max}$ moyenne observée après l'administration d'une dose unique d'une émulsion de ^3H -cyclosporine à 0,2 % était de 1494 ng-éq/g dans la conjonctive, de 311 ng-éq/g dans la cornée, de 94,6 ng-éq/g dans la sclère, de 0,15 ng-éq/mL dans l'humeur aqueuse et de 11,2 ng-éq/g dans le corps ciliaire/iris.

Chez le lapin albinos, les concentrations de cyclosporine observées dans les tissus oculaires après l'administration ophtalmique du produit sont dose-dépendantes lorsque la teneur de l'émulsion se situe entre 0,05 % et 0,4 %. Les émulsions de cyclosporine dont les globules ont un diamètre supérieur à environ 50 µm ont une meilleure biodisponibilité oculaire que les émulsions dont le diamètre des globules est inférieur à environ 10 µm, mais elles sont physiquement instables. Les concentrations de cyclosporine observées 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 sont demeurées relativement stables aux cours des 12 premières heures suivant l'administration de la dernière dose, après quoi elles ont diminué lentement. Chez le lapin albinos toujours, la $C_{\max}$ moyenne observée après l'administration de la dernière dose d'émulsion de ^3H -cyclosporine à 0,05 % [0,1 %] était de 643 ng/g [1970 ng/g] dans la conjonctive, de 1550 ng/g [4810 ng/g] dans la cornée, de 84,5 ng/g [262 ng/g] dans la sclère, de 1,44 ng/mL [7,19 ng/mL] dans l'humeur aqueuse et de 74,7 ng/g [246 ng/g] dans le corps ciliaire/iris.

Les concentrations maximales observées dans les 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. Le rapport élevé des concentrations dans les tissus oculaires superficiels aux concentrations dans les tissus oculaires internes ainsi que la demi-vie prolongée du médicament dans les deux types de tissus laissent penser que ces derniers agissent comme un réservoir, retenant la cyclosporine et la libérant lentement sur une longue période. Chez le lapin albinos et le beagle, la demi-vie du médicament observée dans la conjonctive, la cornée et la sclère après l'administration de plusieurs doses ophtalmiques était supérieure à 24 heures. Or en raison de cette longue demi-vie, les fluctuations entre les concentrations oculaires minimale et maximale sont faibles d'une dose à l'autre, garantissant ainsi que les tissus oculaires superficiels de l'œil sec soient constamment exposés au médicament.

La cyclosporine ne se lie pas à la mélanine. La $C_{\max}$ moyenne observée dans le corps ciliaire/iris après l'administration ophtalmique d'une dose unique d'émulsion de cyclosporine à 0,2 % était de 63,5 ng/g chez le lapin albinos et de 11,2 ng-éq/g chez le beagle. En dépit de la différence de

taille entre les gouttes administrées chez le lapin (50 µL) et celles administrées chez le chien (35 µL) dans les études pharmacocinétiques, les concentrations tissulaires chez ces deux espèces étaient comparables et avaient en fait tendance à être plus petites chez les espèces aux yeux pigmentés. En outre, l'augmentation de la $C_{\max}$ moyenne du médicament dans les couples corps ciliaire/iris et choroïde/rétine n'a été que de respectivement 219 % et 77 % après 1 semaine d'administration biquotidienne chez le chien, ce qui confirme une fois de plus l'absence de liaison importante de la cyclosporine à la mélanine chez ces animaux. Compte tenu de l'absence d'accumulation importante dans le corps ciliaire/iris, 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 l'être humain.

Pharmacocinétique clinique

Les concentrations sanguines de cyclosporine A obtenues après l'administration ophtalmique d'une émulsion de cyclosporine ont été mesurées dans du sang humain à l'aide d'une méthode de chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (CPL/SM-SM) spécifique de la cyclosporine A, dont la limite inférieure de détection était de 0,1 ng/mL.

D'après l'examen d'échantillons sanguins prélevés lors des études de phases II et III sur l'administration ophtalmique d'émulsions de cyclosporine, les concentrations sanguines obtenues dans ces conditions sont à peine décelables et sont inférieures de plusieurs ordres de grandeur aux concentrations faisant suite l'administration de cyclosporine par voie générale lors de traitements approuvés contre la polyarthrite rhumatoïde et le psoriasis.

Les concentrations sanguines de cyclosporine A ont été mesurées lors d'une étude à répartition aléatoire et à double insu menée en groupes parallèles chez 162 hommes et femmes atteints de sécheresse oculaire modérée ou grave. Dans cette étude, qui visait à évaluer l'innocuité, la tolérabilité et l'efficacité de la cyclosporine, les patients se sont instillé deux fois par jour une goutte d'environ 28,5 µL d'émulsion de cyclosporine à 0,05 %, 0,1 %, 0,2 % ou 0,4 %, ou encore de l'excipient de cette émulsion, dans chaque œil pendant une période de 12 semaines.

Au bout de 1, 4 et 12 semaines de traitement, 28 à 33 patients de chaque groupe de traitement ont subi des prélèvements sanguins matinaux, soit au moment où les concentrations étaient minimales ($C_{\min}$). Des échantillons sanguins ont aussi été prélevés chez environ 18 patients 1, 2 et 4 heures après l'administration de la dernière dose la 12^e semaine. Les concentrations sanguines de cyclosporine A ont été mesurées à l'aide d'une méthode de CPL/SM-SM sensible et sélective comportant une limite de détection de 0,1 ng/mL. La $C_{\max}$ a été définie comme étant la concentration la plus élevée observée 1, 2 ou 4 heures après l'administration à la 12^e semaine.

Tableau V — Concentrations minimales et maximales de cyclosporine A dans le sang humain après l'administration ophtalmique biquotidienne d'une émulsion de cyclosporine à 0,05 %, 0,1 %, 0,2 % ou 0,4 % dans les deux yeux 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 – 0,102	< 0,1 ^c
0,2 %	< 0,1 – 0,108	< 0,1 – 0,144
0,4 %	< 0,1 – 0,157	< 0,1 – 0,158

a Concentrations minimales observées chez 28 à 33 patients par groupe de traitement au cours d'une période d'administration de 12 semaines.

b N = 3 – 5 patients par groupe de traitement après 12 semaines de traitement.

c Inférieure à la limite de détection.

Les paramètres pharmacocinétiques sanguins $C_{\min}$ et $C_{\max}$ mesurés à la 12^e semaine sont résumés dans le tableau V. Aucune trace de cyclosporine A n'a pu être décelée ni dans le sang des patients ayant reçu l'excipient, ni durant la période précédant le début de l'étude. Les concentrations sanguines de cyclosporine A observées après 12 semaines d'administration ophtalmique biquotidienne d'une émulsion topique de cyclosporine à $\leq 0,4$ % étaient inférieures à 0,2 ng/mL. Chez la plupart des 120 patients, les concentrations sanguines minimales étaient inférieures à 0,1 ng/mL. Seulement cinq patients ont présenté des concentrations minimales quantifiables, et celles-ci étaient toutes inférieures à 0,160 ng/mL. D'après la comparaison des concentrations sanguines minimales mesurées les 1^{re}, 4^e et 12^e semaines, aucune accumulation importante du médicament ne serait survenue durant la période d'administration de 12 semaines. Les $C_{\max}$ sanguines se situaient entre < 0,1 ng/mL et 0,158 ng/mL. Dans l'ensemble, les résultats de cette étude montrent que l'instillation oculaire d'une émulsion de cyclosporine dont la teneur est comprise entre 0,05 % et 0,4 % n'entraîne qu'une très faible exposition générale à la cyclosporine A.

Les concentrations sanguines de cyclosporine A ont été déterminées au cours d'une étude à répartition aléatoire et à double insu menée chez des groupes parallèles comprenant au total environ 300 hommes et femmes atteints de sécheresse oculaire modérée ou grave. Dans cette étude, qui visait à évaluer l'innocuité et l'efficacité de deux émulsions ophtalmiques de cyclosporine, les patients se sont instillé deux fois par jour une goutte d'émulsion de cyclosporine à 0,05 % ou à 0,1 %, ou encore de l'excipient de cette émulsion dans chaque œil, pendant 6 mois. Après cette période, les patients sous cyclosporine à 0,05 % sont passés au traitement par l'émulsion de cyclosporine à 0,1 %, après quoi ils ont poursuivi ainsi le traitement 2 fois par jour pendant 12 mois.

Après 1 mois de traitement, des échantillons sanguins ont été prélevés immédiatement avant la dose du matin chez 113 patients, et après 6 mois, chez 94 patients. Les concentrations sanguines minimales de cyclosporine A contenues dans ces échantillons ont ensuite été mesurées à l'aide d'une méthode de CPL/SM-SM sensible et sélective comportant une limite de détection 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. L'une des concentrations était de 0,299 ng/mL et les cinq autres étaient $\leq 0,144$ ng/mL. Sur les trois patients chez lesquels la concentration sanguine de cyclosporine A était quantifiable après trois mois, deux présentaient une concentration inférieure à la limite de détection après six mois, tandis que le dernier n'a pas fourni d'échantillon le 6^e mois. Les trois patients chez qui la concentration sanguine de cyclosporine A était quantifiable après six mois présentaient quant à eux une concentration sanguine inférieure à la limite de détection après trois mois. À l'exception de ces six cas, toutes les autres concentrations minimales étaient inférieures à la limite de détection de 0,1 ng/mL.

Afin de quantifier la $C_{\max}$ et l' ASC_{0-12} de la cyclosporine A dans le sang lors d'un traitement ophtalmique par une émulsion topique de cyclosporine à 0,05 % ou à 0,1 %, on a mesuré les concentrations sanguines de ce médicament au cours d'un seul intervalle posologique dans une étude de phase III sur l'innocuité et l'efficacité des ces émulsions chez des patients atteints de sécheresse oculaire modérée ou grave.

Au cours de cette étude à répartition aléatoire et à double insu menée chez des groupes parallèles, les hommes et les femmes se sont instillé une goutte d'émulsion de cyclosporine à 0,05 ou à 0,1 %, ou encore une goutte de l'excipient de cette émulsion, deux fois par jour dans chaque œil pendant 6 mois. Après cette période, les patients qui prenaient l'excipient ont commencé le traitement par l'émulsion de cyclosporine à 0,1 %, tandis que les autres ont poursuivi leur traitement sans modification. Du 9^e au 12^e mois, des échantillons sanguins ont été prélevés 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 et 12 heures après la dose du matin chez 26 patients. Les concentrations sanguines de cyclosporine A de ces échantillons ont été mesurées à l'aide d'une méthode de CPL/SM-SM sensible et sélective comportant une limite de détection de 0,1 ng/mL.

Sur les 208 prélèvements sanguins effectués après l'administration de la dose chez ces 26 patients, seuls 3 échantillons provenant de 3 patients différents présentaient une concentration de cyclosporine quantifiable, à savoir : 0,102 ng/mL 1 heure après l'administration, 0,104 ng/mL après 2 heures et 0,105 ng/mL au bout de 3 heures. Avant le prélèvement des échantillons sanguins, l'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'excipient pendant les 6 premiers mois de l'étude, puis l'émulsion de cyclosporine à 0,1 % pendant 3 à 6 mois. Les concentrations des 205 autres échantillons étaient inférieures à la limite de détection de 0,1 ng/mL.

TOXICOLOGIE

Les chercheurs de trois études précliniques 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 de ces études sont présentés dans les tableaux VII à IX.

La méthodologie des études sur l'innocuité chez l'animal était extrême en ce que les teneurs employées allaient jusqu'à 0,4 % et que la dose d'émulsion de cyclosporine administrée était d'une goutte dans un œil jusqu'à 6 fois par jour, ce qui représente 12 fois la dose recommandée d'une goutte par œil deux fois par jour. Les chiens et les lapins (qui ont une masse corporelle

d'environ 7 et 20 fois inférieure, respectivement, à celle d'un être humain de 60 kg) ont été exposés à des doses oculaires élevées, afin 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 sur la toxicité subchronique menée chez le lapin, l'administration d'émulsions ophtalmiques de cyclosporine (0,05 %, 0,2 % ou 0,4 %) aux animaux pendant 3 mois a été bien tolérée localement. Les seuls effets liés au traitement ont été une gêne oculaire et une hyperémie conjonctivale, toutes deux bénignes et passagères. Aucune altération microscopique oculaire liée au médicament n'a été observée.

De même, dans les études sur la toxicité chronique, l'administration d'une émulsion ophtalmique de cyclosporine pendant 6 mois à des lapins et pendant 52 semaines à des chiens a elle aussi été bien tolérée localement. Tous deux bénins et passagers, les seuls effets liés au traitement ont été une gêne oculaire et une hyperémie conjonctivale chez le lapin. Aucune altération microscopique oculaire liée au médicament n'a été observée.

Innocuité générale

Les données provenant des études de 3 mois et de 6 mois menées chez le lapin et celles de l'étude de 1 an menée chez le chien montrent que l'administration 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'entraîne pas de toxicité générale. Aucune altération n'a été observée dans les reins, organes cibles de la toxicité générale de la cyclosporine, non plus que dans le foie. Aucune altération n'a été observée non plus dans les organes et tissus, y compris les organes associés au système immunitaire (rate, thymus, ganglions lymphatiques). En outre, aucune modification n'a été notée dans le sang périphérique (globules blancs et lymphocytes), ce qui donne à penser que le traitement n'a pas d'incidence négative sur le système immunitaire en général.

Chez les greffés recevant des doses élevées de cyclosporine par voie générale, de rares cas de troubles visuels causés par des modifications morphologiques du cerveau ont été observés^{10, 13, 16}. Cependant, aucune neurotoxicité n'a été constatée après l'administration de cyclosporine 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 exagérés utilisés dans ces études. La majorité des concentrations sanguines individuelles étaient inférieures à 1,0 ng/mL.

Tableau VI — Étude de toxicité oculaire et générale d’une durée de trois mois comprenant une période de rétablissement de 1 mois chez le lapin néo-zélandais blanc

Espèce et race	N ^{bre} d’animaux par groupe	Émulsions	Dose et voie d’administr ation	Durée du traitement	Paramètres mesurés	Résultats
Lapin néo-zélandais blanc	10 mâles et 10 femelles 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 %, <i>tid</i> à intervalles d’environ 3 h Cyclosporine à 0,05 %, <i>tid</i> à intervalles d’environ 3 h Cyclosporine à 0,2 %, <i>tid</i> à intervalles d’environ 3 h Cyclosporine à 0,4 %, <i>tid</i> à intervalles d’environ 3 h	Une goutte d’environ 40 µL dans un seul œil	3 mois suivis d’une période de rétablissement de 1 mois	Observations cliniques, observations macroscopiques des yeux, examens à la lampe à fente et à l’ophtalmoscope, poids corporel, analyses sanguines, biochimie sanguine, concentration sanguine du médicament, poids des organes et examens macroscopiques et microscopiques	Une gêne oculaire légère et temporaire (de moins de 30 secondes dans la plupart des cas) a été observée chez tous les animaux, y compris ceux qui recevaient l’excipient. Une légère hyperémie conjonctivale dose-dépendante temporaire 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 à l’ophtalmoscope, le poids corporel, les analyses sanguines, la biochimie du sang, le poids des organes et les examens macroscopiques et microscopiques. Les concentrations sanguines de cyclosporine A chez les lapins traités par l’émulsion de cyclosporine à 0,05 % étaient généralement inférieures à la limite de détection de 0,2 ng/mL. Chez les deux sexes confondus, la C _{max} moyenne était de respectivement 1,48 et 0,721 ng/mL après 3 mois de traitement par l’émulsion de cyclosporine à 0,2 % et à 0,4 %. Les C _{max} sanguines individuelles les plus élevées, soit 2,79 et 8,58 ng/mL, ont été observées chez un lapin sous cyclosporine à 0,4 % et chez un autre sous cyclosporine à 0,2 %, respectivement. À l’exception de ces deux concentrations, la majorité des concentrations sanguines individuelles observées chez les animaux des groupes sous cyclosporine à 0,2 % et à 0,4 % étaient inférieures à 1,0 ng/mL. La valeur moyenne de l’ASC _{0-∞} observée avec l’administration des émulsions ophtalmiques de cyclosporine à 0,2 % et à 0,4 % était de respectivement 4,52 et 4,28 ng•h/mL.

Abréviations : C_{max} = Concentration maximale; ASC_{0-∞} = Aire sous la courbe de la concentration tissulaire de cyclosporine en fonction du temps, depuis l’instillation de la dose jusqu’au dernier prélèvement ou jusqu’au moment du dernier prélèvement où la concentration de cyclosporine A était encore quantifiable (t_∞).

Tableau VII — Étude de toxicité oculaire et générale d’une durée de six mois comprenant une période de rétablissement de deux mois chez le lapin néo-zélandais blanc

Espèce et race	N ^{bre} d’animaux par groupe	Émulsions	Dose et voie d’administr ation	Durée du traitement	Paramètres mesurés	Résultats
Lapin néo-zélandais blanc	15 mâles et 15 femelles 10 animaux par sexe et par groupe ont été sacrifiés après 6 mois 5 animaux par sexe et par groupe ont été sacrifiés après la période de rétablissemen t de 2 mois Trois animaux additionnels par sexe, placés dans le groupe recevant l’émulsion à 0,4 % (6x/jour) ont	Excipient de l’émulsion de cyclosporine à 0,2 %, <i>tid</i> à intervalles d’environ 3 h Excipient de l’émulsion de cyclosporine à 0,4 %, 6x/jour à intervalles d’environ 2 h Cyclosporine à 0,05 %, <i>tid</i> à intervalles d’environ 3 h Cyclosporine à 0,2 %, <i>tid</i> à intervalles d’environ 3 h Cyclosporine à 0,4 %, <i>tid</i> à intervalles d’environ 3 h Cyclosporine à	Une goutte d’environ 40 µL dans un seul œil	6 mois suivis d’une période de rétablisseme nt de 2 mois	Observations cliniques, observations macroscopiques des yeux, examens à la lampe à fente et à l’ophtalmoscope, poids corporel, analyses sanguines, biochimie sanguine, concentration sanguine du médicament, poids des organes et examens macroscopiques et microscopiques	Une gêne oculaire légère et temporaire (de moins de 30 secondes dans la plupart des cas) a été observée chez tous les animaux, y compris ceux qui recevaient l’excipient. Une hyperémie conjonctivale légère et temporaire 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 très légère à légère et une faible rougeur de l’humeur aqueuse ont été observés chez les animaux sous cyclosporine, mais ces manifestations n’ont pas duré 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 ou modérée et un léger écoulement ont été observés dans tous les groupes traités, à l’exception des 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 à l’ophtalmoscope, le poids corporel, les analyses sanguines, la biochimie du sang, le poids des organes et les examens macroscopiques et microscopiques. Les concentrations sanguines de cyclosporine A étaient faibles et ont augmenté dans une proportion moindre que la dose. Chez les deux sexes confondus, la C _{max} moyenne observée après 6 mois de traitement dans les groupes sous émulsion de cyclosporine à 0,05 %, à 0,2 % ou à 0,4 % <i>tid</i> et dans le groupe sous cyclosporine à 0,4 % 6x/jour était de respectivement 0,328, 0,997, 0,570 et 1,36 ng/mL. La concentration

	été utilisés pour la mesure de la concentration sanguine du médicament le jour 8	0,4 %, 6x/jour à intervalles d'environ 2 h				sanguine individuelle maximale de cyclosporine A la plus élevée, soit 3,75 ng/mL, a été observée chez un lapin sous cyclosporine à 0,2 %. La majorité des $C_{\max}$ sanguines individuelles étaient inférieures à 1,0 ng/mL. La valeur moyenne de l' ASC_{0-t_0} ($6,5 \text{ h} \leq t_0 \leq 24 \text{ h}$) observée à ces doses était de respectivement 3,48, 9,25, 6,85 et 16,7 ng•h/mL.
--	--	--	--	--	--	---

Abréviations : $C_{\max}$ = Concentration maximale; ASC_{0-t_0} = Aire sous la courbe de la concentration tissulaire de cyclosporine en fonction du temps, depuis l'instillation de la dose jusqu'au dernier prélèvement ou jusqu'au moment du dernier prélèvement où la concentration de cyclosporine A était encore quantifiable (t_0).

Tableau VIII —Étude de 52 semaines sur la toxicité oculaire et générale de la cyclosporine comprenant une période de rétablissement de 8 semaines chez le chien

Espèce et race	N ^{bre} d'animaux par groupe	Émulsions	Dose et voie d'administr ation	Durée du traitement	Paramètres mesurés	Résultats
Beagle	6 mâles et 6 femelles 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 rétablissemen t de 8 semaines	Excipient de l'émulsion de cyclosporine à 0,4 %, 6x/jour à intervalles d'environ 2 h Cyclosporine à 0,1 %, <i>tid</i> à intervalles d'environ 3 h Cyclosporine à 0,2 %, <i>tid</i> à intervalles d'environ 3 h Cyclosporine à 0,4 %, 6x/jour à intervalles d'environ 2 h	Une goutte d'environ 40 µL dans un seul œil	52 semaines suivies d'une période de rétablisseme nt de 8 semaines	Observations cliniques, observations macroscopiques des yeux, examens à la lampe à fente et à l'ophtalmoscope, poids corporel, consommation de nourriture, analyses sanguines, biochimie sanguine, analyses d'urine, tension artérielle, électrocardiographie, concentration sanguine du médicament, poids des organes et examens macroscopiques et microscopiques	L'instillation de gouttes dans les yeux n'a été associée à aucun signe de gêne oculaire chez aucun des chiens. Une rougeur de la conjonctive a été observée sporadiquement chez certains animaux du groupe témoin et des groupes de traitement, mais rien ne laisse croire que cet effet fût lié à la dose. L'œil traité des animaux sous cyclosporine à 0,4 % a eu tendance à larmoyer davantage. Aucune modification n'a été notée lors des examens à l'ophtalmoscope et à la lampe à fente. Aucun effet lié au médicament n'a été observé sur les signes cliniques, le poids corporel, la consommation de nourriture, 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 faisant suite à l'instillation <i>tid</i> des émulsions à 0,1 % et à 0,2 % et à l'instillation 6x/jour de l'émulsion à 0,4 % était inférieure à 1,2 ng/mL. La C_{max} sanguine moyenne observée après l'instillation <i>tid</i> des émulsions à 0,1 % et à 0,2 % et après l'instillation 6x/jour de l'émulsion à 0,4 % pendant 49 semaines était de respectivement 0,299, 0,459 et 0,675 ng/mL. La valeur moyenne de l'ASC_{0-∞} (9 h ≤ t_∞ ≤ 24 h) après l'instillation <i>tid</i> des émulsions à 0,1 % et à 0,2 % et après l'instillation 6x/jour de l'émulsion à 0,4 % était de respectivement 2,35, 3,39 et 9,55 ng•h/mL. La C_{max} et l'ASC_{0-∞} moyennes indiquent que les concentrations sanguines étaient dose-dépendantes. La comparaison de la concentration minimale (C_{min}), de la C_{max} et de l'ASC_{0-∞} mesurées dans chaque groupe de traitement durant la 1^{re} semaine avec celles mesurées lors de la

						semaine 49 indique l'absence de toute accumulation systémique importante de médicament dans l'organisme des animaux.
--	--	--	--	--	--	--

Abréviations : $C_{\max}$ = Concentration maximale; $ASC_{0-\infty}$ = Aire sous la courbe de la concentration tissulaire de cyclosporine en fonction du temps, depuis l'instillation de la dose jusqu'au dernier prélèvement ou jusqu'au moment du dernier prélèvement où la concentration de cyclosporine A était encore quantifiable (t_{∞}).

Carcinogénèse et mutagenèse

Des études de carcinogénicité 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 et dans le cadre de laquelle les animaux ont reçu des doses de 1, 4 ou 16 mg/kg/jour par le biais de leur alimentation, on a observé une tendance statistiquement significative au développement de lymphomes lymphocytaires chez les femelles, et la fréquence de carcinomes hépatocellulaires observés chez les mâles recevant la dose intermédiaire dépassait nettement celle observée chez les animaux témoins.

Au cours de l'étude de 24 mois menée chez le rat et dans le cadre de laquelle les animaux ont reçu des doses de 0,5, 2 ou 8 mg/kg/jour par le biais de leur alimentation, on a noté que la fréquence d'adénomes des cellules des îlots pancréatiques observée chez les animaux recevant la dose faible dépassait nettement celle observée dans le groupe témoin. Les cas de carcinomes hépatocellulaires et d'adénomes des cellules des îlots pancréatiques n'étaient pas liés à la dose. En supposant qu'elles soient entièrement absorbées, les faibles doses administrées chez la souris et le rat sont environ 1000 et 500 fois plus élevées, respectivement, que la dose quotidienne recommandée chez l'être humain, soit une goutte (28 µL) d'émulsion ophtalmique de cyclosporine à 0,05 % deux fois par jour dans chaque œil chez un sujet de 60 kg (0,001 mg/kg/jour).

Les tests de mutagénicité/génotoxicité suivants ont tous donné des résultats négatifs : test d'Ames, test de mutations géniques au locus HGPRT sur cellules V79, test des micronoyaux chez la souris et le hamster chinois, test d'aberrations chromosomiques dans des cellules de moelle osseuse du hamster chinois, test de létalité dominante chez la souris, test de réparation d'ADN sur le sperme de souris traitées. Des signes d'effet positif ont été observés dans une étude sur l'induction *in vitro* d'échange de chromatides sœurs par la cyclosporine dans des lymphocytes humains.

Toxicité pour la reproduction

Aucun signe de tératogénicité n'a été observé chez des rats et des lapins ayant reçu, durant l'organogénèse, des doses orales de cyclosporine allant jusqu'à respectivement 17 mg/kg/jour et 30 mg/kg/jour. En supposant qu'elles soient entièrement absorbées, ces doses sont, chez le rat et le lapin, environ 17 000 et 30 000 fois plus élevées, respectivement, que la dose quotidienne recommandée chez l'être humain, soit une goutte (28 µL) d'émulsion ophtalmique de cyclosporine à 0,05 % deux fois par jour dans chaque œil chez un sujet de 60 kg (0,001 mg/kg/jour).

Les effets indésirables observés dans les études sur la reproduction ne concernaient que les rats ayant reçu des doses maternotoxiques. 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 embryotoxique et fœtotoxique, comme en témoignent l'augmentation de la mortalité prénatale et postnatale, la réduction du poids des fœtus ainsi que le retard osseux. En supposant qu'elles soient entièrement absorbées, ces doses sont environ 30 000 et 100 000 fois plus élevées, respectivement, que la dose quotidienne recommandée chez l'être humain, soit une goutte

(28 µL) d'émulsion ophtalmique de cyclosporine à 0,05 % deux fois par jour dans chaque œil chez un sujet de 60 kg (0,001 mg/kg/jour).

Une augmentation du taux de mortalité postnatale a été observée chez les ratons de mères ayant reçu 45 mg/kg/jour de cyclosporine par voie orale (dose toxique pour la mère) du jour 15 de la gestation au jour 21 du postpartum. En supposant qu'elle soit entièrement absorbée, cette dose est 45 000 fois plus élevée que la dose topique quotidienne de 0,001 mg/kg recommandée chez l'être humain. Aucun effet indésirable n'a été observé par suite de l'administration orale de doses allant jusqu'à 15 mg/kg/jour (soit 15 000 fois plus que la dose quotidienne recommandée chez l'être humain).

RÉFÉRENCES

1. Anonyme. Rapport de 2007 de l'International Dry Eye WorkShop (DEWS). The Ocular Surface, April 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. In: Sullivan David A, ed. Advances in Experimental Medicine and Biology. Volume 506. Lacrimal Gland, Tear Film, and Dry eye Syndrome Basic Science and Clinical Relevance. Part B ed. 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 ciclosporin 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 ciclosporin 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 in German, abstract in English).
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 in Slovak, abstract in English).
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.
24. Monographie de produit de Restatis[®], Allergan Inc. Numéro de contrôle de la présentation : 157208, Date de révision : 3 octobre 2012.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr^{TEVA}-CYCLOSPORINE
Cyclosporine
Émulsion ophtalmique à 0,05 % p/v
Norme Teva

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 TEVA-CYCLOSPORINE 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 TEVA-CYCLOSPORINE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

TEVA-CYCLOSPORINE est un médicament que l'on emploie chez certains patients qui ne produisent pas assez de larmes pour que leurs yeux demeurent humides et n'entraînent pas d'inconfort oculaire.

Les effets de ce médicament :

TEVA-CYCLOSPORINE est un immunomodulateur topique ayant des effets anti-inflammatoires.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

TEVA-CYCLOSPORINE ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :

- Infection oculaire
- Hypersensibilité à la cyclosporine ou à tout autre ingrédient contenu dans la préparation (voir Les ingrédients non médicinaux sont :).

L'ingrédient médicinal est :

L'ingrédient actif est la cyclosporine.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Carbomère copolymère de type A, eau purifiée, glycérine, huile de ricin, hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH) et polysorbate 80.

Les formes pharmaceutiques sont :

TEVA-CYCLOSPORINE se présente sous forme d'émulsion ophtalmique stérile offerte en ampoules de plastique à usage unique de 0,4 mL.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Si l'une des situations suivantes s'applique à vous, consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser l'émulsion ophtalmique de cyclosporine.

Vous avez des antécédents de *kératite herpétique*. L'utilisation de

l'émulsion ophtalmique de cyclosporine n'a pas été étudiée chez les personnes qui souffrent de cette affection.

Vous souffrez de sécheresse oculaire causée par une carence en vitamine A ou résultant d'une cicatrisation. L'utilisation de l'émulsion ophtalmique de cyclosporine n'a pas été étudiée chez les personnes qui sont dans cette situation.

Vous conduisez un véhicule ou travaillez avec de la machinerie. Comme TEVA-CYCLOSPORINE peut rendre la vue floue au moment de l'application des gouttes, attendez quelques minutes avant de conduire ou de faire fonctionner des machines, le temps que votre vue s'éclaircisse.

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

Vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir. Bien que la cyclosporine n'ait aucun effet indésirable connu sur la grossesse, il existe peu d'information à ce sujet. Vous devriez donc demander à votre médecin quelle est la meilleure approche.

Si vous utilisez des lentilles cornéennes, n'instillez pas TEVA-CYCLOSPORINE pendant que vous les portez. Enlevez-les d'abord, puis appliquez les gouttes et attendez ensuite 15 minutes avant de remettre vos lentilles.

Évitez que l'embout de l'ampoule n'entre en contact avec votre œil ou avec une autre surface, sans quoi il y a risque de contamination de l'émulsion ou de lésion oculaire.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

L'émulsion ophtalmique de cyclosporine n'a pas fait l'objet d'études d'interactions médicamenteuses; c'est pourquoi, avant d'utiliser un autre produit oculaire en concomitance, vous devez d'abord vous adresser à votre médecin.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle chez l'adulte :

La dose habituelle de TEVA-CYCLOSPORINE chez l'adulte est d'une goutte dans chaque œil affecté deux fois par jour, à intervalles d'environ 12 heures.

Avant d'utiliser le médicament, agitez délicatement l'ampoule de haut en bas à quelques reprises, jusqu'à ce que l'émulsion soit blanche et d'aspect homogène.

Chaque ampoule à usage unique doit être utilisée dès son ouverture. La quantité d'émulsion restante doit être jetée immédiatement après l'administration de la dose dans l'œil ou les deux yeux.

TEVA-CYCLOSPORINE peut être utilisé conjointement avec des larmes artificielles, à condition qu'un délai de 15 minutes sépare l'application de chacun des produits.

Surdosage :

Si vous avez pris accidentellement une trop grande quantité de TEVA-CYCLOSPORINE, communiquez avec votre professionnel de la santé (p. ex. votre médecin), avec le service des urgences d'un hôpital ou encore avec le centre antipoison de votre région, quand bien même vous n'auriez aucun symptôme.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié une dose, prenez-la le plus tôt possible, à moins que l'heure de la prochaine n'approche. Si tel est le cas, laissez tomber la dose oubliée et poursuivez votre traitement selon l'horaire habituel. Ne prenez pas deux fois plus de médicament pour tenter de vous rattraper.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

La sensation de brûlure est un effet indésirable oculaire très fréquent (≥ 1 cas sur 10) de TEVA-CYCLOSPORINE. Les autres effets indésirables courants (≥ 1 cas sur 100) sont l'irritation oculaire, les maux de tête, la sensation d'avoir un corps étranger dans l'œil, l'hyperémie (rougeur) oculaire ou conjonctivale, la douleur oculaire, la sensation de piquûre dans l'œil, l'écoulement oculaire, la photophobie, le prurit oculaire, la vue brouillée et la sécheresse oculaire. Ces effets s'atténuent généralement d'eux-mêmes, à mesure que les yeux s'habituent au traitement.

Il est possible que certaines personnes aient une réaction allergique par suite de l'utilisation de TEVA-CYCLOSPORINE. En effet, des réactions telles qu'une enflure du visage, de la langue ou de la gorge, de l'essoufflement et des éruptions cutanées prurigineuses ont été signalées avec l'emploi de cyclosporine sous forme d'émulsion ophtalmique. Si vous avez une réaction allergique à ce médicament, interrompez le traitement et communiquez avec un médecin.

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

TEVA-CYCLOSPORINE doit être conservé entre 15 °C et 25 °C. Laissez les ampoules dans leur enveloppe d'aluminium jusqu'au moment de leur utilisation.

Rangez ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut se procurer le présent document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Teva Canada Limitée de l'une des manières suivantes :

Téléphone : 1-800-268-4127, poste 3
Courriel : druginfo@tevacanada.com
Télécopieur : 1-416-335-4472

Le présent dépliant a été rédigé par :
Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9
www.tevacanada.com

Dernière révision : 14 mars 2017