

MONOGRAPHIE  
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

**Pr RESTASIS MULTIDOSE®**

Émulsion ophtalmique de cyclosporine

Émulsion, 0,05 % p/v, ophtalmique

Anti-inflammatoire / immunomodulateur

(code ATC : S01XA18)

Corporation AbbVie  
8401, route Transcanadienne  
Saint-Laurent (Québec)  
H4S 1Z1

Date d'autorisation initiale :  
1<sup>er</sup> juin 2018

Date de révision :  
16 février 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 264826

## **MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE**

Aucune au moment de l'autorisation la plus récente.

## **TABLE DES MATIÈRES**

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

<b>MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE .....</b>	<b>2</b>
<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.....	11
10.3	Pharmacocinétique.....	11
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>	<b>11</b>
<b>12</b>	<b>PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT .....</b>	<b>11</b>
	<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>12</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>12</b>
<b>14</b>	<b>ÉTUDES CLINIQUES .....</b>	<b>12</b>
14.1	Études cliniques par indication.....	12
	Kératoconjonctivite sèche modérée à grave .....	12
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>17</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>17</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS .....</b>	<b>20</b>

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

### **1 INDICATIONS**

RESTASIS MULTIDOSE® (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 les symptômes suivants d'intensité modérée à modérément forte : coloration cornéenne, diminution de la production de larmes et symptômes visuels fluctuants, comme une vision trouble.

Cette indication est fondée sur une analyse des données regroupées d'une sous-population de patients provenant de trois études clés. Voir 14 ÉTUDES CLINIQUES.

L'efficacité de RESTASIS MULTIDOSE en monothérapie n'a pas été démontrée chez les patients plus gravement atteints (degré de gravité 4 selon la classification du DEW)<sup>1</sup>.

#### **1.1 Enfants**

**Enfants (< 18 ans)** : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

#### **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 jeunes n'a été observée.

### **2 CONTRE-INDICATIONS**

La cyclosporine en émulsion ophtalmique est contre-indiquée 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 POSOLOGIQUES, TENEURS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT;
- 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 à RESTASIS MULTIDOSE.

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

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

Cette dose recommandée est la dose maximale recommandée, et devrait être la dose administrée en dose de départ et tout au long d'un traitement prolongé. Aucun ajustement posologique ne devrait être nécessaire en cas d'affection comorbide compte tenu de la faible disponibilité générale du produit.

On dispose de données limitées provenant d'études cliniques sur l'administration prolongée de RESTASIS MULTIDOSE (jusqu'à 40 mois), mais on s'attend à ce que l'administration prolongée de ce produit se poursuive.

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

#### **4.3 Reconstitution**

Sans objet.

#### **4.4 Administration**

Avant d'utiliser ce médicament, le flacon devrait être inversé à quelques reprises pour obtenir une émulsion uniforme, blanche et opaque.

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

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

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

Voir les RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS, qui comprennent les instructions de préparation du flacon à la première utilisation. En raison de la conception du flacon de RESTASIS MULTIDOSE, il se peut qu'à la fin il reste dans le flacon un volume résiduel du produit, lorsque celui-ci est utilisé selon les directives du médecin. Il faut informer les patients qu'ils ne doivent pas s'administrer ce volume résiduel.

#### **4.5 Dose omise**

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

### **5 SURDOSAGE**

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 flacon multidose d'émulsion de cyclosporine à 0,05 % contient 2,75 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 multidose serait environ 10 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
Ophtalmique	Émulsion à 0,05 % p/v	Carbomère copolymère de type A, huile de ricin, glycérine, polysorbate 80, eau purifiée et hydroxyde de sodium pour ajuster le pH

RESTASIS MULTIDOSE est disponible sous forme d'émulsion stérile sans agent de conservation offerte en flacon multidose de 5,5 mL, et 7 mL. En raison de la conception du flacon de RESTASIS MULTIDOSE, il se peut qu'à la fin il reste dans le flacon un volume résiduel du produit, lorsque celui-ci est utilisé selon les directives du médecin.

## 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

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

### Système immunitaire

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

### Fonction visuelle

RESTASIS MULTIDOSE n'a pas été étudié chez les patients ayant des antécédents de kératite herpétique, d'atteinte des glandes lacrymales au stade ultime ou de kératoconjonctivite sèche (KCS) consécutive à la destruction des cellules calciformes 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.

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

Femmes enceintes : On ne dispose d'aucunes données satisfaisantes sur l'administration de RESTASIS MULTIDOSE chez la femme enceinte. Il convient d'utiliser RESTASIS MULTIDOSE avec prudence au cours de la grossesse. Dans un contexte clinique, la cyclosporine en émulsion ophtalmique à 0,05 % n'est pas détectée dans la circulation générale après l'administration topique oculaire (limite quantitative inférieure de 0,1 ng/mL) et son emploi chez la femme enceinte ne devrait pas entraîner d'exposition au médicament chez le fœtus. Voir [10.3 Pharmacocinétique](#). Des études chez les animaux ont montré une toxicité pour la reproduction uniquement à des doses maternotoxiques élevées. Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

### **7.1.2 Femmes qui allaitent**

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

### **7.1.3 Enfants**

**Enfants (< 18 ans)** : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

### **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 jeunes n'a été observée.

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

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

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

**Tableau 2 – Effets indésirables du médicament liés au traitement signalés pendant les études cliniques contrôlées par excipient par au moins 1 % des patients du groupe traité par la cyclosporine à 0,05 % (population analysée selon l'ITT – données groupées sur 12 mois provenant des études 192371-002, -003 et -501)**

	Émulsion ophtalmique de cyclosporine à 0,05 % n = 436 (%)	Excipient / cyclosporine à 0,1 %	
		Phase contrôlée de 6 mois – excipient n = 442 (%)	Phase de prolongation de 6 mois – cyclosporine à 0,1 % n = 323 (%)
<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 (sans autre indication)	11 (2,5 %)	9 (2,0 %)	7 (2,2 %)
Douleur oculaire	10 (2,3 %)	11 (2,5 %)	5 (1,5 %)
Picotement oculaire	10 (2,3 %)	9 (2,0 %)	7 (2,2 %)
Écoulement oculaire	9 (2,1 %)	7 (1,6 %)	1 (0,3 %)
Photophobie	9 (2,1 %)	3 (0,7 %)	-
Prurit oculaire	8 (1,8 %)	7 (1,6 %)	2 (0,6 %)
Trouble de la vision	8 (1,8 %)	12 (2,7 %)	1 (0,3 %)
Sécheresse oculaire	7 (1,6 %)	2 (0,5 %)	-
<b>Troubles du système nerveux</b>			
Céphalée	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 des signalements d'effets indésirables était généralement le plus élevée peu après l'instauration du traitement à RESTASIS MULTIDOSE 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 trois études cliniques contrôlées par excipient sont présentés ci-dessous.

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

**Troubles oculaires** : asthénopie, blépharite, chalazion, conjonctivite (sans autre indication), conjonctivite bactérienne, hémorragie conjonctivale, abrasion cornéenne, infiltrats cornéens, néovascularisation cornéenne, eczéma palpébral, érythème palpébral, kératite herpétique, kératite ponctuée superficielle, augmentation du larmoiement, œdème oculaire, œdème palpébral, ulcère cornéen (sans autre indication), kératite ulcéreuse, corps flottants du vitré

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

**Troubles du système nerveux** : étourdissements

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

**Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés** : 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 contrôlées par excipient, la majorité des effets signalés étant de nature oculaire. Les effets indésirables qui ont été signalés après la commercialisation du médicament mais qui n'ont pas été observés pendant les études cliniques sur l'émulsion ophtalmique de cyclosporine à 0,05 % comprennent ce qui suit :

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

**Troubles du système immunitaire** : réactions graves d'hypersensibilité comprenant un œdème de Quincke, une enflure du visage et de la langue ainsi qu'un œdème pharyngé

**Lésion, empoisonnement et complications chirurgicales** : lésion superficielle de l'œil (causée par le contact du flacon avec l'œil au cours de l'administration)

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

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux** : dyspnée

**Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés** : 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 agissent sur le cytochrome P450 peuvent nuire au métabolisme de la cyclosporine. Aucune absorption générale de RESTASIS MULTIDOSE n'est décelable après l'administration du médicament par voie ophtalmique. Par conséquent, il ne devrait y avoir aucune interaction entre RESTASIS MULTIDOSE administré par voie topique et les médicaments administrés par voie générale.

### **9.3 Interactions médicament-comportement**

Aucune étude d'interactions médicament-comportement en bonne et due forme n'a été menée sur RESTASIS MULTIDOSE.

### **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 plante 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. Cependant, comme elle est appliquée par voie topique, il est peu probable qu'une immunosuppression générale survienne.

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.

#### **Immunomodulation :**

L'administration de cyclosporine (à une concentration de 0,05 % ou de 0,1 %) par voie topique entraîne une suppression de l'activation des lymphocytes T à un stade précoce (transition de la phase G0 à G1) et une inhibition de la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires dans les tissus à la surface de l'œil (conjonctive et glandes lacrymales accessoires).

L'émulsion topique de cyclosporine exercerait son effet thérapeutique sur l'œil en partie au moyen d'une activité immunomodulatrice localisée plutôt que par un effet immunosuppresseur général sur l'organisme.

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

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

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

## 11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

RESTASIS MULTIDOSE doit être conservé à une température comprise entre 15 et 25 °C. Protéger du gel. Le reste d'émulsion non utilisé doit être jeté 30 jours après l'ouverture du flacon. Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

## 12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Il faut conseiller aux patients d'éviter que l'embout du flacon entre en contact avec l'œil ou toute autre surface, car ceci pourrait entraîner la contamination de l'émulsion. Se reporter à la section 4.4 Administration pour de plus amples renseignements.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

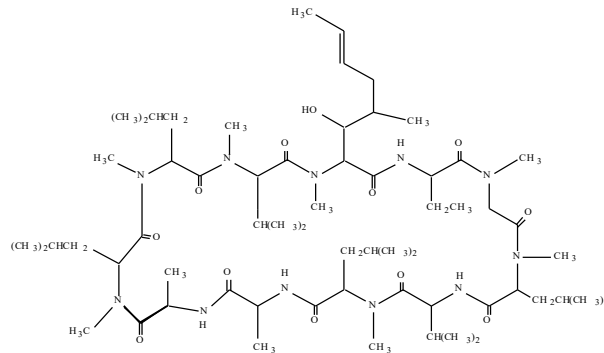
#### Substance pharmaceutique

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 1202,6 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

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

**Tableau 3 – Résumé des données démographiques des patients atteints de kératoconjonctivite sèche modérée à grave participant aux études cliniques**

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

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

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

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

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 les trois études clés étaient identiques en ce qui concerne la méthodologie et semblables en ce qui concerne les critères d'inclusion et d'exclusion, une méta-analyse *a posteriori* a été planifiée et menée.

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

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

**Tableau 4 – Résumé des données démographiques des patients dans le cadre de l’analyse des données regroupées sur les patients atteints de sécheresse oculaire de gravité 2 ou 3 (cyclosporine à 0,05 % et excipient seulement)**

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

Au 6<sup>e</sup> mois, selon le paramètre d'évaluation, la différence entre le groupe recevant la cyclosporine et celui recevant l'excipient en ce qui concerne la proportion de patients répondant au test se situait entre 9 et 12 % environ (voir le Tableau 5).

**Tableau 5 – Résultats obtenus au 6<sup>e</sup> mois par la population de patients atteints de sécheresse oculaire de gravité 2 ou 3 analysée selon l'ITT**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

L'analyse par sous-groupes des participants aux trois études clés atteints de sécheresse oculaire de gravité 2 ou 3 en fonction de la présence ou de l'absence d'une affection sous-jacente a démontré que le traitement par la cyclosporine à 0,05 % procurait de plus grands bienfaits aux patients atteints du syndrome de Sjögren comparativement à l'excipient (patients répondant au test de coloration de la surface totale de l'œil : 17,1 % (7/41) c. à 0 % (0/34), respectivement;  $p = 0,014$ ). Une augmentation du nombre de patients répondant au test de coloration de la surface totale de l'œil a été observée chez les patients qui n'étaient pas atteints du syndrome de Sjögren. Cependant, la différence entre le groupe recevant la cyclosporine à 0,05 % et celui recevant l'excipient était moindre et elle n'était pas significative sur le plan statistique (9,9 % [10/101] c. à 4,0 % [5/126], respectivement;  $p = 0,072$ ).

**15 MICROBIOLOGIE**

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

**16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**

**Toxicologie générale :** Les chercheurs de trois études précliniques portant sur l'innocuité ont évalué les effets locaux et généraux de l'administration répétée d'une émulsion ophtalmique de cyclosporine. L'espèce la plus sensible aux réactions oculaires, le lapin néo-zélandais blanc, a été utilisée dans deux études. Une espèce aux yeux pigmentés, le chien, a été utilisée dans une autre étude.

Dans les études d'innocuité effectuées sur des animaux, on a utilisé une posologie élevée, en administrant une émulsion de cyclosporine à des concentrations allant jusqu'à 0,4 %, à raison d'une goutte dans un œil jusqu'à 6 fois par jour. Cette posologie correspond à 12 fois la dose recommandée, soit l'administration d'une goutte d'émulsion de cyclosporine par œil deux fois par jour. Les chiens et les lapins (qui ont une masse corporelle d'environ 7 à 20 fois inférieure, respectivement, à celle d'un humain de 60 kg) ont été exposés à des doses oculaires élevées pour que l'on puisse évaluer l'effet d'une forte exposition générale et l'innocuité de la cyclosporine administrée par voie topique.

**Innocuité oculaire :**

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

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

### **Innocuité générale :**

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

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

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

Une gêne oculaire bénigne et passagère qui durait dans la plupart des cas moins de 30 secondes ainsi qu'une hyperémie conjonctivale légère ont été observées lorsque de la cyclosporine à des concentrations allant jusqu'à 0,4 % a été administrée par voie topique à des lapins (15/sexe/groupe) jusqu'à six fois par jour pendant six mois. Ces observations ont également été rapportées chez des lapins ayant reçu seulement l'excipient. Des cas sporadiques d'iritis d'intensité très légère à légère et une faible rougeur de l'humeur aqueuse ont aussi été constatés dans des yeux traités par la cyclosporine, surtout pendant la première semaine de traitement. Les concentrations sanguines maximales ( $C_{max}$ ) moyennes du médicament après l'instillation de doses de cyclosporine à 0,05, 0,2 ou 0,4 % trois fois par jour et à 0,4 % six fois par jour étaient respectivement de 0,328, de 0,997, de 0,570 et de 1,36 ng/mL. La  $C_{max}$  individuelle la plus élevée, qui était de 3,75 ng/mL, a été observée chez un lapin ayant reçu des doses de cyclosporine à 0,2 %.

Des observations similaires de nature oculaire ont été faites dans une étude d'une durée de trois mois menée chez des lapins (10/sexe/groupe) et au cours de laquelle de la cyclosporine à des concentrations allant jusqu'à 0,4 % a été administrée par voie topique à des lapins trois fois par jour pendant trois mois. Les concentrations sanguines du médicament chez les animaux ayant reçu une faible dose de cyclosporine à 0,05 % étaient généralement inférieures à la limite quantitative de 0,2 ng/mL chez les lapins. Les concentrations sanguines maximales ( $C_{max}$ ) moyennes du médicament après l'instillation de doses de cyclosporine à 0,2 et 0,4 % trois fois par jour étaient respectivement de 1,48 et de 0,721 ng/mL. La  $C_{max}$  individuelle la plus élevée, qui était de 8,58 ng/mL, a été observée chez un lapin ayant reçu des doses de cyclosporine à 0,2 %. Cependant, la majorité des  $C_{max}$  individuelles étaient inférieures à 1,0 ng/mL.

Aucun effet toxique oculaire ou systémique lié au traitement n'a été constaté chez des chiens Beagle (6/sexe/groupe) lorsqu'on leur a instillé par voie topique dans l'œil de la cyclosporine à des concentrations allant jusqu'à 0,4 % et ce, jusqu'à six fois par jour pendant un an. Les concentrations sanguines maximales ( $C_{max}$ ) moyennes du médicament après l'instillation de doses de cyclosporine à 0,1 % trois fois par jour, à 0,2 % trois fois par jour et à 0,4 % six fois par jour étaient respectivement de 0,299, de 0,459 et de 0,675 ng/mL. La  $C_{max}$  individuelle la plus élevée était inférieure à 1,2 ng/mL. Aucune accumulation importante de médicament dans l'organisme des animaux n'a été notée.

**Cancérogénicité :** Des études de cancérogénicité générale ont été menées chez des souris et des rats

des deux sexes. Au cours de l'étude de 78 semaines menée chez la souris sur l'administration par voie orale (dans les aliments) de doses de 1, de 4 et de 16 mg/kg/jour, des données probantes, statistiquement significatives, ont montré une tendance aux lymphomes lymphocytiques chez les femelles, et la fréquence des carcinomes hépatocellulaires chez les mâles recevant 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, de 2 et de 8 mg/kg/jour, le taux d'adénome des cellules des îlots pancréatiques observé dans le groupe recevant la dose faible dépassait de façon significative celui observé dans le groupe témoin. Les cas de carcinomes hépatocellulaires et d'adénomes des cellules des îlots pancréatiques n'étaient pas liés à la dose. Les doses faibles chez la souris et le rat étaient environ 1 000 et 500 fois plus élevées, respectivement, que la dose quotidienne recommandée chez l'humain, soit une goutte (28 µL) d'une émulsion ophtalmique de cyclosporine à 0,05 % deux fois par jour dans chaque œil chez une personne de 60 kg (0,001 mg/kg/jour), en supposant que toute la dose soit absorbée.

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

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

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

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

## **RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS**

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

#### **Pr RESTASIS MULTIDOSE®**

#### **Cyclosporine en émulsion ophtalmique**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à utiliser **RESTASIS MULTIDOSE** 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 MULTIDOSE** sont disponibles.

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

- RESTASIS MULTIDOSE est utilisé pour traiter certains patients qui présentent une affection appelée sécheresse oculaire par déficience aqueuse. Si vous êtes atteint(e) de cette affection, vous ne produisez pas assez de larmes pour garder vos yeux humides et assurer votre confort oculaire. Votre professionnel de la santé décidera si RESTASIS MULTIDOSE est adapté à votre cas.

#### **Comment RESTASIS MULTIDOSE agit-il?**

RESTASIS MULTIDOSE contient de la cyclosporine, un médicament qui modifie le système immunitaire et réduit l'inflammation oculaire.

#### **Quels sont les ingrédients de RESTASIS MULTIDOSE?**

Ingrédient médicamenteux : cyclosporine

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

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

Émulsion ophtalmique à 0,05 % p/v.

#### **N'utilisez PAS RESTASIS MULTIDOSE dans les cas suivants :**

- vous avez une infection oculaire;
- vous êtes allergique à la cyclosporine ou à tout autre ingrédient de RESTASIS MULTIDOSE;
- vous êtes allergique à un composant du flacon de RESTASIS MULTIDOSE.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ou de recevoir RESTASIS MULTIDOSE, 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 êtes atteint(e) de kératite herpétique (infection de la cornée) ou l'avez déjà été par le passé. L'administration de RESTASIS MULTIDOSE n'a pas été étudiée chez les personnes qui présentent cette affection.
- si on vous a dit que vous avez une affection (appelée atteinte des glandes lacrymales au stade ultime) qui vous empêche de produire suffisamment de larmes.
- si vous présentez une sécheresse oculaire (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 d'une exposition à des radiations). RESTASIS MULTIDOSE n'a pas été étudié chez les personnes qui présentent ces causes de sécheresse oculaire.
- si vous conduisez un véhicule ou faites fonctionner une machine. Votre vision peut devenir trouble immédiatement après l'application des gouttes RESTASIS MULTIDOSE. Attendez que votre vision redevienne claire avant de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine.
- si vous allaitez. On ignore si RESTASIS MULTIDOSE 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.**

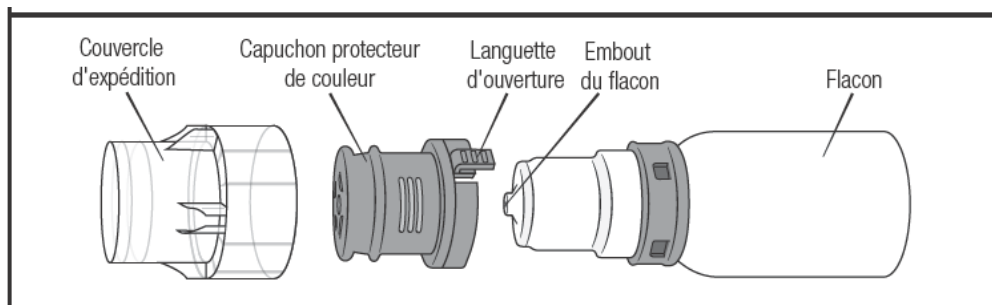
**Les produits ci-dessous pourraient interagir avec RESTASIS MULTIDOSE :**

Aucune étude portant sur les interactions médicamenteuses n'a été menée dans le cas de RESTASIS MULTIDOSE. Vous devriez consulter votre professionnel de la santé avant d'utiliser ce médicament en même temps que d'autres produits pour les yeux.

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

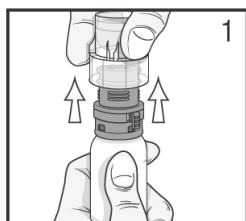
- Avant d'utiliser le produit, agitez doucement le flacon en le tournant à l'envers à quelques reprises pour vous assurer que l'émulsion est bien mélangée. Une fois bien mélangée, l'émulsion, de couleur blanche, aura un aspect uniforme dans tout le flacon.
- Vous devriez éviter que l'embout du flacon entre en contact avec vos yeux ou toute autre surface, car ce contact pourrait entraîner la contamination de l'émulsion et une lésion de l'œil.
- RESTASIS MULTIDOSE peut être administré en même temps que des larmes artificielles. Il faut laisser s'écouler 15 minutes entre l'administration de RESTASIS MULTIDOSE et celle des larmes artificielles.
- N'utilisez pas RESTASIS MULTIDOSE pendant que vous portez des lentilles cornéennes. Si vous devez porter des lentilles cornéennes, retirez-les avant d'appliquer RESTASIS MULTIDOSE. Attendez 15 minutes avant de les remettre.

## Pièces de votre flacon de RESTASIS MULTIDOSE

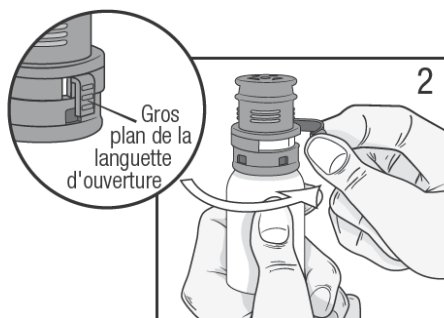


### Préparation à la première utilisation

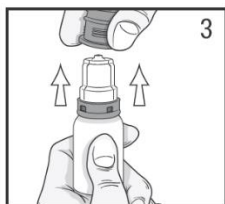
**Étape 1 :** Retirez le couvercle d'expédition en le tirant tout droit et jetez-le. N'utilisez pas RESTASIS MULTIDOSE si le couvercle d'expédition ou la languette d'ouverture sont endommagés ou manquants.



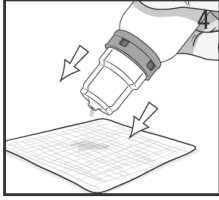
**Étape 2 :** Enlevez la languette d'ouverture située sur le capuchon protecteur de couleur vert olive en tirant sur son extrémité dans le sens anti-horaire, puis jetez-la.



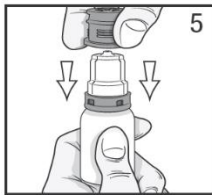
**Étape 3 :** Retirez le capuchon protecteur de couleur vert olive en le tirant tout droit et gardez-le.



**Étape 4 :** Amorcez le flacon pour une première utilisation en le tenant l'extrémité pointée vers le bas. Afin de vous habituer à la pression et au temps nécessaires pour faire tomber une goutte, pressez lentement le flacon pour faire tomber une goutte sur un papier-mouchoir. Faites-le deux fois. Ne laissez pas l'embout du flacon entrer en contact avec le papier-mouchoir.

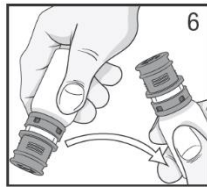


**Étape 5 :** Le flacon est maintenant prêt à être utilisé. Après utilisation, remettez le capuchon protecteur de couleur vert olive sur le flacon en appuyant fermement dessus.



#### **Préparation à l'utilisation :**

**Étape 6 :** Retournez le flacon à quelques reprises avant de vous administrer votre dose pour vous assurer que le médicament est bien mélangé.



**Étape 7 :** Tenez le flacon l'extrémité pointée vers le bas et pressez-le doucement au milieu pour laisser tomber une goutte dans l'œil à traiter. Veuillez noter qu'il peut s'écouler quelques secondes entre le moment où la pression est exercée sur le flacon et celui où la goutte tombe.

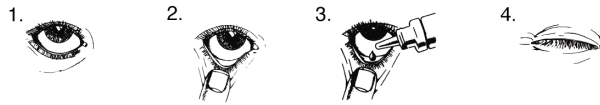
Ne pressez PAS le flacon trop fort pour éviter de faire tomber trop de gouttes. Une fois le produit administré, remettez en place le capuchon protecteur de couleur vert olive.

En raison de la conception du flacon de RESTASIS MULTIDOSE, il se peut qu'à la fin il reste dans le flacon une petite quantité du produit, lorsque celui-ci est utilisé selon les directives du médecin. Ne tentez PAS d'utiliser la quantité qui reste dans le flacon.

Suivez ces étapes pour utiliser RESTASIS MULTIDOSE correctement :

- Lavez-vous les mains. Inclinez la tête vers l'arrière et fixez le plafond. (Voir l'image 1)
- Tirez doucement la paupière inférieure pour former une petite poche. (Voir l'image 2)
- Retournez le flacon et appuyez délicatement pour libérer une goutte dans la petite pochette de la paupière. Si la goutte tombe à côté de l'œil, recommencez. (Voir l'image 3)

- Relâchez la paupière et fermez l'œil pendant 30 secondes. (Voir l'image 4)



- Répétez les étapes 1 à 4 dans l'autre œil si les deux yeux ont besoin d'un traitement.

### **Dose habituelle :**

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

### **Surdose :**

Si vous avez pris plus de RESTASIS MULTIDOSE que prévu, rincez-vous l'œil à l'eau tiède. Ne vous mettez pas d'autres gouttes jusqu'à ce qu'il soit l'heure de votre prochaine dose habituelle.

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez utilisé une trop grande quantité de RESTASIS MULTIDOSE, 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 avez omis une dose, prenez-la le plus tôt possible. Cependant, s'il est presque l'heure de la prochaine dose, sautez la dose omise et poursuivez selon la posologie habituelle. Ne doublez pas la dose pour compenser la dose omise.

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

Lorsque vous utilisez RESTASIS MULTIDOSE, 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.

- lésion accidentelle de la surface de l'œil causée par le contact de l'embout du flacon avec l'œil
- sensation de brûlure dans l'œil
- vision trouble
- sécheresse oculaire
- écoulement oculaire
- irritation oculaire
- picotement oculaire
- douleur oculaire
- rougeur oculaire
- sensibilité des yeux à la lumière
- gonflement oculaire



- sensation de sable ou de corps étranger dans l'œil
- maux de tête
- mal de gorge
- écoulement nasal
- mal d'oreille

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	
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>			
<b>Réactions allergiques</b> : difficulté à respirer, urticaire, essoufflement, enflure de la langue, de la gorge ou 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 MULTIDOSE doit être conservé à une température comprise entre 15 et 25°C. Protégez du gel. Le reste d'émulsion non utilisé doit être jeté 30 jours après l'ouverture du flacon.

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

#### Pour en savoir plus sur RESTASIS MULTIDOSE :

- 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)), le site Web du fabricant [www.abbvie.ca](http://www.abbvie.ca), ou peut être obtenu en composant le 1-888-704-8271.

Le présent feuillet a été rédigé par Corporation AbbVie.

Dernière révision le 16 février 2023.

© 2023 AbbVie. Tous droits réservés.

RESTASIS MULTIDOSE et son identité graphique sont des marques de commerce de Corporation AbbVie.