

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrRETISERT^{MC}

Acétonide de fluocinolone

0,59 mg

Implant intravitréen

Code ATC : S01BA15

Bausch & Lomb Incorporated
1400 N Goodman Street
Rochester, NY 14609
États-Unis

Date de rédaction :
12 mars 2013

Importé par :
Bausch & Lomb Canada Inc.
520 Applewood Crescent
Vaughan (Ontario)
L4K 4B4

Numéro de contrôle de la soumission : 156472

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ 3

SOMMAIRE DES RENSEIGNEMENTS SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS	4
RÉACTIONS DÉFAVORABLES.....	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	19
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	20
SURDOSAGE.....	20
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	20
STABILITÉ ET ENTREPOSAGE	21
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	21
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	22

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES..... 23

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	23
ÉTUDES CLINIQUES	24
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	27
TOXICOLOGIE	28
RÉFÉRENCES :	32

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS..... 34

PrRETISERT^{MC}

Acétonide de fluocinolone

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

SOMMAIRE DES RENSEIGNEMENTS SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Dispositif d'administration d'un médicament par voie intravitréenne	implant de 0,59 mg	Les ingrédients non médicinaux ne sont pas considérés comme ayant une incidence importante sur le plan clinique. <i>Pour en obtenir la liste complète, veuillez consulter la section « Formes posologiques, composition et conditionnement ».</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

RETISERT^{MC} (acétonide de fluocinolone) est indiqué pour :

- le traitement de l'uvéite chronique non infectieuse affectant la partie postérieure de l'œil des patients à qui les traitements classiques ne conviennent plus.

RETISERT^{MC} ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une maladie virale de la cornée et de la conjonctive, y compris la kératite épithéliale à *Herpes simplex* (kératite dendritique), la vaccine et la varicelle.

RETISERT^{MC} ne doit pas être utilisé chez les patients présentant des infections mycobactériennes de l'œil et des maladies fongiques des structures de l'œil.

Personnes âgées (≥ 65 ans) :

L'expérience portant sur l'utilisation de RETISERT^{MC} chez les patients âgés de 65 ans et plus est limitée. Son innocuité et son efficacité pas été établies chez cette population .

Enfants (< 18 ans) :

L'expérience portant sur l'utilisation de RETISERT^{MC} chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans est limitée. Son innocuité et son efficacité été établies chez cette population.

CONTRE-INDICATIONS

- Patients atteints de maladies virales de la cornée et de la conjonctive, y compris la kératite épithéliale à *Herpes simplex* (kératite dendritique), la vaccine et la varicelle.

- Patients atteints d'une infection mycobactérienne de l'œil.
- Patients atteints de maladies fongiques des structures oculaires.
- Patients hypersensibles à ce médicament ou à l'un des ingrédients retrouvés dans la formulation ou les composants du contenant. Pour en obtenir la liste complète, veuillez consulter la section « Formes posologiques, composition et conditionnement » de la monographie.
- Les patients présentant une sensibilité à d'autres corticostéroïdes y compris, sans en exclure d'autres, une PIO non maîtrisée, actuellement ou antérieurement, pendant le traitement par des stéroïdes, qui entraîne une perte de vision, ou une PIO > 25 mm Hg nécessitant au moins 2 types de médicaments abaissant la PIO pour la diminuer à < 25 mm Hg.

MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- Il faut aviser les patients que presque tous les yeux phaqes finiront par présenter une cataracte et nécessiteront une chirurgie de la cataracte pendant le traitement par RETISERT^{MC}.
- L'utilisation de RETISERT^{MC} peut augmenter la pression intraoculaire qui, si elle n'est pas maîtrisée par des médicaments, pourrait nécessiter une chirurgie pour la réduire.

Veuillez consulter la sous-section « Ophtalmologie » pour obtenir plus de détails à ce sujet.

Généralités

La prudence est de mise durant la manipulation de RETISERT^{MC} pour éviter d'endommager l'implant, ce qui pourrait perturber la libération d'acétonide de fluocinolone à l'intérieur de l'œil. RETISERT^{MC} doit être manipulé uniquement à l'aide de la languette de suture. Pendant l'implantation ou l'explantation, il faut faire attention de ne pas exercer de forces de cisaillement sur l'implant, lesquelles pourraient séparer la cupule du réservoir de silicone (qui contient un comprimé d'acétonide de fluocinolone) de la languette de suture. Comme durant toute chirurgie intraoculaire, la stérilité du champ opératoire et de RETISERT^{MC} doit être rigoureusement maintenue. RETISERT^{MC} ne doit pas être restérilisé, par quelle que méthode que ce soit.

Un niveau d'expertise chirurgicale élevé est requis pour la mise en place de l'implant RETISERT^{MC}. L'implantation doit être effectuée par du personnel qualifié qui a reçu une formation préalable et possède les connaissances approfondies requises pour effectuer l'intervention.

Comme dans le cas de toute intervention chirurgicale, celle-ci comporte un risque. Les complications possibles liées à la chirurgie intraoculaire pour la mise en place de RETISERT^{MC} dans la cavité vitrénne peuvent comprendre, notamment : décollement choroïdien, endophtalmie, hypotonie, décollement rétinien, hémorragie vitrénne, perte vitrénne, déhiscence de la plaie, diminution temporaire de l'acuité visuelle, exacerbation d'une

inflammation intraoculaire et augmentation de la pression intraoculaire.

Si une réponse inadéquate au traitement par RETISERT^{MC} est observée dans les six mois suivant le traitement, il faudrait envisager d'autres traitements puisque le patient n'aura pas répondu à l'acétonide de fluocinolone intravitréen.

RETISERT n'a pas fait l'objet d'études chez des patients nécessitant des doses élevées de corticostéroïdes à action générale et à long terme (plus de 15 mg de prednisone ou l'équivalent par jour) pour prendre en charge leurs maladies non oculaires. Lorsque d'autres traitements sont ajoutés en raison d'une réponse inadéquate à RETISERT^{MC}, le suivi doit tenir compte du fait que les stéroïdes pourraient influencer sur la réponse clinique totale et que le bienfait additionnel de RETISERT^{MC} pourrait diminuer au fur et à mesure que le médicament est épuisé après 30 à 36 mois. Dans ce cas, les calendriers du suivi doivent être similaires à ceux utilisés avec l'utilisation de RETISERT^{MC} en monothérapie.

Après l'implantation chirurgicale de RETISERT^{MC}, les patients pourraient présenter une diminution temporaire de l'acuité visuelle ou une vision trouble pendant un maximum d'un mois. Les patients ne devraient pas conduire ni utiliser de machines jusqu'à ce que leur vision soit rétablie.

Il faut aviser les patients que la formation d'une cataracte se produit dans presque tous les yeux phaqes pendant le traitement par RETISERT^{MC} et que celle-ci pourrait évoluer à un stade qui, en l'absence de son extraction chirurgicale, pourrait nuire à la capacité des patients de conduire ou de faire fonctionner certaines machines.

Des études de stabilité *in vitro* ont démontré que la force du lien adhésif entre la cupule de réservoir de silicone et la languette de suture est réduite en cas d'hydratation prolongée, d'où le risque de séparation de ces deux composantes. Les médecins doivent surveiller l'intégrité de l'implant pendant les examens ophtalmologiques.

Retrait de RETISERT^{MC}

L'innocuité de l'implant vidé de son contenu est inconnue. Le retrait de RETISERT^{MC} (avant ou à la fin de la libération du médicament, ce qui pourrait être évoqué par l'apparition de signes cliniques plus de 24 mois après l'implantation) se fait à la discrétion du médecin et doit être décidé en fonction des risques et des avantages du retrait chirurgical de l'implant par rapport à ceux liés au recours éventuel à d'autres interventions chirurgicales. Il est important de noter que la séparation de l'implant (cupule de silicone flottante) a été rapportée après un maximum de cinq ans suivant l'implantation, ce qui a nécessité une intervention chirurgicale immédiate. Les résultats étant basés sur les données disponibles, l'éventualité d'une séparation de l'implant après cinq (5) ans est inconnue.

Le retrait de l'implant RETISERT^{MC} en présence de bandes vitréennes devrait être effectué avec précautions, car ces patients présentent un risque de traction rétinienne pendant le retrait de l'implant. Pour éviter cette complication, on pourrait envisager une vitrectomie avant le retrait de l'implant.

Le retrait de RETISERT^{MC} de l'œil peut être effectué en coupant les sutures au-dessus de

l'incision d'insertion et en tenant bien la suture d'ancrage pour effectuer le retrait. Il faut s'efforcer d'éviter les forces de cisaillement pouvant séparer la cupule contenant le médicament de la languette de suture. L'incision d'explantation doit être plus large que celle d'implantation pour éviter d'endommager l'implant pendant l'opération de retrait. Une tubulure de perfusion pourrait être nécessaire pour éviter l'affaissement du globe, surtout pour les yeux vitrectomisés.

Ophtalmologie

D'après les études cliniques sur RETISERT^{MC}, dans les deux ans après l'implantation en moyenne, presque tous les yeux phaqes devraient présenter une cataracte et nécessiter une chirurgie de la cataracte. Des cataractes ont été extraites chirurgicalement de 95,9 % des yeux phaqes ayant reçu un implant dans le cadre de l'étude, par rapport à 19,9 % (37/186) des yeux phaqes controlatéraux, et 19,3 % (11/57) des yeux phaqes de l'étude des patients ayant reçu des traitements à action générale courants. À environ 2,5 ans après l'implantation, des interventions filtrantes contre le glaucome ont été nécessaires pour prendre en charge l'augmentation de la pression chez 30,9 % des patients ayant reçu l'implant de RETISERT^{MC} à 0,59 mg. Les chirurgies visant à diminuer la PIO ont été nécessaires pour 1,8 % (5/275) des yeux controlatéraux et 2,7 % (2/74) des yeux étudiés des patients traités par des médicaments à action générale courants.

Après l'implantation de RETISERT^{MC}, presque tous les patients présentent une diminution immédiate et temporaire de l'acuité visuelle dans l'œil ayant reçu l'implant, laquelle dure environ une à quatre semaines après l'opération. Cette diminution de l'acuité visuelle résulte probablement de l'intervention chirurgicale.

L'utilisation prolongée des corticostéroïdes pourrait entraîner une augmentation de la pression intraoculaire et l'apparition éventuelle de glaucome avec lésion du nerf optique, des anomalies de l'acuité visuelle et du champ visuel, une formation de cataracte sous-capsulaire postérieure, un retard de cicatrisation et une perforation du globe à l'endroit de l'amincissement de la sclérotique.

L'utilisation de stéroïdes doit se faire avec prudence en cas de glaucome. Les patients doivent être suivis pour détecter une possible augmentation de la pression intraoculaire (PIO).

L'utilisation prolongée des corticostéroïdes pourrait supprimer la réponse de l'hôte et ainsi augmenter le risque d'infections oculaires secondaires. Le risque d'infections fongiques et virales de la cornée est particulièrement élevé en cas d'applications concomitantes de stéroïdes à long terme. Il faut tenir compte du risque d'invasion fongique en cas d'ulcération cornéenne persistante concomitante à un traitement antérieur par stéroïdes. En présence de lésions purulentes de l'œil, les stéroïdes pourraient masquer ou aggraver une infection. Puisque les corticostéroïdes diminuent la résistance aux infections, l'implantation bilatérale simultanée n'est pas recommandée afin de limiter le risque d'infection bilatérale post-opératoire.

Une fois toutes les autres options thérapeutiques chirurgicales épuisées, si un patient présente une PIO constamment supérieure ou égale à 25 mm Hg avec la prise d'au moins deux antiglaucomeaux pendant au moins deux mois, ou une PIO accompagnée d'une détérioration évolutive du champ visuel, il faudrait envisager le retrait de RETISERT^{MC}. Si RETISERT^{MC} semble endommagé ou déplacé, il doit être retiré. En cas d'apparition tardive d'une

endophtalmie, particulièrement en l'absence d'autres facteurs de risque, il faudrait envisager de réévaluer l'intégrité de la plaie ou le retrait de RETISERT^{MC}.

Carcinogénèse et mutagenèse

On n'a pas effectué d'études à long terme chez l'animal pour évaluer le risque carcinogène associé à RETISERT^{MC}.

Des données non cliniques ne révèlent aucun risque chez l'humain d'après des études classiques de génotoxicité.

Dépendance/tolérance

Aucun risque d'abus n'est associé à RETISERT^{MC}.

Système endocrinien et métabolisme

Les troubles de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien secondaires aux corticostéroïdes n'ont pas été évalués chez l'humain. Cependant, on ne prévoit pas d'effets vu l'exposition générale négligeable à l'acétonide de fluocinolone consécutive à l'utilisation de RETISERT^{MC}.

Effets neurologiques

RETISERT^{MC} ne devrait pas nuire aux capacités mentales.

Questions périopératoires

L'utilisation de stéroïdes après une chirurgie de la cataracte pourrait retarder la guérison et augmenter l'incidence de formation de bulles de filtration.

Populations particulières

Femmes enceintes : On ne dispose pas de données adéquates sur l'utilisation d'acétonide de fluocinolone chez les femmes enceintes. Les études chez l'animal ont démontré une toxicité sur la reproduction (VOIR TOXICOLOGIE). Le risque possible chez l'humain est inconnu. RETISERT^{MC} ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins qu'il soit clairement nécessaire de le faire.

Des études adéquates et bien contrôlées n'ont pas été menées chez des femmes enceintes. RETISERT^{MC} ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bienfaits escomptés dépassent les risques auxquels sera éventuellement exposé le fœtus.

Femmes qui allaitent : Nous ne savons pas si l'administration intraoculaire d'acétonide de fluocinolone entraînera une absorption générale suffisante du médicament pour produire des quantités détectables de médicament dans le lait humain. Les stéroïdes administrés par voie générale apparaissent dans le lait humain et pourraient supprimer la croissance, interférer avec la production endogène de corticostéroïdes ou causer des effets indésirables. La décision de poursuivre ou non l'allaitement doit être prise en tenant compte des avantages de l'allaitement pour le nourrisson et des bienfaits du traitement par RETISERT^{MC} pour la mère.

Enfants (< 18 ans) : L'expérience portant sur l'utilisation de RETISERT^{MC} chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans est limitée. L'innocuité et l'efficacité du médicament

n'ont pas été établies chez cette population.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : L'expérience portant sur l'utilisation de RETISERT^{MC} chez les patients âgés de 65 ans et plus est limitée. Son innocuité et son efficacité pas été établies chez cette population .

Insuffisance rénale/hépatique : Des quantités négligeables d'acétonide de fluocinolone provenant de RETISERT^{MC} sont excrétées dans la circulation générale. Aucune précaution précise liée au traitement des patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique n'est nécessaire.

RÉACTIONS DÉFAVORABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

La majorité des effets indésirables survenus chez des sujets ayant reçu l'implant RETISERT^{MC} étaient liés au processus pathologique sous-jacent, à l'effet des corticostéroïdes et à l'intervention chirurgicale d'implantation.

Les effets indésirables oculaires souvent rapportés relativement à l'œil ayant reçu l'implant comprenaient une augmentation de la pression intraoculaire, le glaucome, la cataracte, l'aggravation de la cataracte, l'hémorragie de la conjonctive, l'hyperémie conjonctivale, la diminution de l'acuité visuelle, la maculopathie, l'hypotonie, les complications post-opératoires liées à la plaie, l'irritation oculaire, la vision trouble, la présence de corps flottants du vitré, l'opacification capsulaire postérieure, la présence d'une sensation inhabituelle dans les yeux et le prurit.

Effets indésirables signalés dans les études cliniques

Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les effets indésirables liés au médicament et leurs taux approximatifs.

Deux protocoles d'étude ont été utilisés dans les études cliniques de base : implant d'acétonide de fluocinolone à 0,59 mg par rapport au traitement courant (BLP 415-002); et implant d'acétonide de fluocinolone à 0,59 mg par rapport à l'implant à 2,1 mg (BLP 415-001). Des données supplémentaires sur l'innocuité et l'efficacité ont été obtenues à partir de deux autres études menées chez des sujets ayant reçu un diagnostic clinique d'uvéite postérieure : BLP 415-001J/JF et BLP 415-004. Deux dosages d'acétonide de fluocinolone en implant ont été évalués dans le cadre des études cliniques : 0,59 mg et 2,1 mg. Seules les données sur l'innocuité du dosage de 0,59 mg sont présentées ici.

L'effet indésirable oculaire le plus fréquent observé dans les yeux traités par RETISERT^{MC} à 0,59 mg était l'augmentation de la pression intraoculaire (57,3 %).

Les effets indésirables oculaires rapportés à une incidence d'au moins 20 % dans les yeux ayant reçu l'implant comprenaient : la douleur oculaire, la cataracte (aggravation ou *de novo*), l'hémorragie conjonctivale, l'hyperémie conjonctivale, la diminution de l'acuité visuelle, les complications post-opératoires de la plaie, l'hypotonie, la maculopathie, l'irritation oculaire, le glaucome et les complications post-opératoires. Certains de ces effets étaient transitoires et associés à la chirurgie d'implantation.

Les effets indésirables oculaires les plus fréquents observés dans l'œil non étudié comprenaient l'augmentation de la pression intraoculaire, une douleur oculaire, la cataracte (*de novo* ou aggravée) et la diminution de l'acuité visuelle.

D'après les études cliniques sur RETISERT^{MC}, dans les deux ans après l'implantation en moyenne, presque tous les yeux phaqes devraient présenter une cataracte et nécessiter une chirurgie de la cataracte.

À environ 2,5 ans après l'implantation, des interventions filtrantes contre le glaucome ont été nécessaires pour prendre en charge l'augmentation de la pression chez 30,9 % des patients ayant reçu l'implant de RETISERT^{MC} à 0,59 mg.

Le Tableau 1 présente la survenue des effets indésirables dans l'œil étudié par rapport à l'œil non étudié (≥ 1 %).

Tableau 1. Effet indésirable oculaire survenu dans ≥ 1 % des yeux étudiés

Terme privilégié Oculaire	Œil étudié				Œil non étudié			
	0,59 mg		Traitement courant		0,59 mg		Traitement courant	
	n = 307		n = 74		n = 307		n = 74	
	Yeux	%	Yeux	%	Yeux	%	Yeux	%
Augmentation de la pression intraoculaire	176	57,3	6	8,1	47	15,3	5	6,8
Douleur oculaire	124	40,4	5	6,8	54	17,6	--	--
Cataracte N.S.A.	104	33,9	19	25,7	43	14,0	15	20,3
Aggravation d'une cataracte N.S.A.	102	33,2	21	28,4	48	15,6	12	16,2
Hyperémie conjonctivale	91	29,6	3	4,1	35	11,4	2	2,7
Diminution de l'acuité visuelle	83	27,0	2	2,7	45	14,7	2	2,7
Hémorragie conjonctivale	82	26,7	2	2,7	21	6,8	2	2,7
Complication postopératoire de la plaie N.S.A.	71	23,1	--	--	3	1,0	--	--
Maculopathie	65	21,2	4	5,4	26	8,5	1	1,4
Hypotonie de l'œil	64	20,9	1	1,4	15	4,9	--	--
Irritation oculaire	63	20,5	1	1,4	21	6,8	1	1,4
Glaucome N.S.A.	61	19,9	5	6,8	8	2,6	3	4,1
Complications postopératoires N.S.A.	61	19,9	--	--	5	1,6	--	--
Vision trouble	59	19,2	1	1,4	38	12,4	1	1,4
Sensation anormale à l'œil	58	18,9	--	--	13	4,2	--	--
Corps flottants du vitré	51	16,6	1	1,4	40	13,0	--	--
Opacification capsulaire postérieure	50	16,3	2	2,7	18	5,9	--	--
Prurit oculaire	44	14,3	--	--	12	3,9	--	--
Œdème palpébral	40	13,0	3	4,1	5	1,6	1	1,4
Hémorragie vitréenne	39	12,7	2	2,7	2	0,7	1	1,4
Œdème maculaire	33	10,8	9	12,2	39	12,7	--	--

Terme privilégié Oculaire	Œil étudié				Œil non étudié			
	0,59 mg		Traitement courant		0,59 mg		Traitement courant	
	n = 307		n = 74		n = 307		n = 74	
	Yeux	%	Yeux	%	Yeux	%	Yeux	%
Ptose palpébrale	32	10,4	--	--	4	1,3	--	--
Excavation du nerf optique	31	10,1	1	1,4	5	1,6	1	1,4
Inflammation oculaire N.S.A.	30	9,8	6	8,1	22	7,2	4	5,4
Sécheresse oculaire N.S.A.	29	9,5	4	5,4	18	5,9	2	2,7
Larmolement accru	27	8,8	1	1,4	7	2,3	--	--
Troubles visuels N.S.A.	24	7,8	--	--	14	4,6	--	--
Blépharite	20	6,5	3	4,1	13	4,2	2	2,7
Œdème cornéen	20	6,5	1	1,4	4	1,3	--	--
Hypertension oculaire	19	6,2	6	8,1	4	1,3	2	2,7
Photophobie	18	5,9	--	--	12	3,9	1	1,4
Adhérences de l'iris	18	5,9	1	1,4	10	3,3	3	4,1
Hyphéma	18	5,9	--	--	2	0,7	--	--
Décollement de la rétine	16	5,2	2	2,7	6	2,0	--	--
Déhiscence de la plaie	16	5,2	--	--	--	--	--	--
Écoulement oculaire	15	4,9	--	--	5	1,6	--	--
Décollement choroïdien	15	4,9	--	--	1	0,3	--	--
Enflure oculaire	15	4,9	--	--	2	0,7	--	--
Écoulement oculaire	15	4,9	--	--	--	--	--	--
Conjonctivite N.S.A.	14	4,6	5	6,8	4	1,3	3	4,1
Hémorragie rétinienne	14	4,6	--	--	8	2,6	--	--
Conjonctivite N.S.A.	14	4,6	5	6,8	--	--	--	--
Kyste de la conjonctive	14	4,6	--	--	--	--	--	--
Cataracte sous-capsulaire	13	4,2	1	1,4	6	2,0	1	1,4
Kératite ponctuée	13	4,2	2	2,7	3	1,0	--	--
Diplopie	12	3,9	1	1,4	4	1,3	--	--
Atrophie de l'iris	12	3,9	--	--	6	2,0	--	--
Bulle conjonctivale	12	3,9	--	--	1	0,3	--	--
Diminution de la pression intraoculaire	12	3,9	2	2,7	4	1,3	1	1,4
Œdème conjonctival	11	3,6	1	1,4	4	1,3	--	--
Opacités vitréennes	10	3,3	4	5,4	15	4,9	--	--
Photopsie	10	3,3	--	--	12	3,9	--	--
Hyperémie oculaire	10	3,3	2	2,7	2	0,7	1	1,4
Cellules dans la chambre antérieure de l'œil	10	3,3	2	2,7	12	3,9	1	1,4
Œdème papillaire	10	3,3	--	--	7	2,3	--	--
Anomalie du champ visuel	10	3,3	--	--	6	2,0	--	--
Chémosis	9	2,9	1	1,4	4	1,3	1	1,4
Anomalie de l'épithélium cornéen	9	2,9	1	1,4	2	0,7	--	--
Gêne oculaire	8	2,6	--	--	1	0,3	--	--
Endophtalmie	8	2,6	--	--	--	--	--	--
Pigmentation rétinienne	8	2,6	1	1,4	3	1,0	1	1,4
Abrasion cornéenne	8	2,6	--	--	3	1,0	--	--
Érythème postopératoire autour de la plaie	8	2,6	--	--	--	--	--	--
Décollement vitréen	7	2,3	--	--	10	3,3	1	1,4
Asthénopie	7	2,3	--	--	1	0,3	--	--
Meibomite	7	2,3	1	1,4	4	1,3	1	1,4
Éblouissement	7	2,3	--	--	3	1,0	--	--
Trouble de l'iris N.S.A.	7	2,3	--	--	3	1,0	--	--
Trouble de la conjonctive N.S.A.	7	2,3	--	--	3	1,0	--	--
Scotome	7	2,3	--	--	5	1,6	--	--

Terme privilégié	Œil étudié				Œil non étudié			
	0,59 mg		Traitement courant		0,59 mg		Traitement courant	
	n = 307		n = 74		n = 307		n = 74	
	Yeux	%	Yeux	%	Yeux	%	Yeux	%
Oculaire								
Conjonctivite papillaire	6	2,0	--	--	--	--	--	--
Ulcère cornéen	6	2,0	--	--	1	0,3	--	--
Dellen	6	2,0	--	--	--	--	--	--
Atrophie optique	6	2,0	1	1,4	--	--	1	1,4
Trouble du disque optique N.S.A.	6	2,0	--	--	4	1,3	--	--
Trouble de la chambre antérieure N.S.A.	6	2,0	--	--	--	--	--	--
Expulsion du dispositif	6	2,0	--	--	--	--	--	--
Œdème oculaire	5	1,6	1	1,4	3	1,0	--	--
Dépôts cornéens	5	1,6	1	1,4	8	2,6	1	1,4
Concentration accrue de protéines dans la chambre antérieure	5	1,6	--	--	5	1,6	--	--
Trouble pupillaire N.S.A.	5	1,6	1	1,4	2	0,7	--	--
Complication de l'intervention thérapeutique	5	1,6	--	--	2	0,7	--	--
Trouble rétinien N.S.A.	4	1,3	1	1,4	2	0,7	--	--
Trouble chorio-rétinien N.S.A.	4	1,3	1	1,4	1	0,3	1	1,4
Allergie oculaire	4	1,3	--	--	4	1,3	--	--
Conjonctivite allergique	4	1,3	1	1,4	2	0,7	1	1,4
Kyste meibomien	4	1,3	2	2,7	5	1,6	--	--
Érythème palpébral	4	1,3	--	--	3	1,0	--	--
Trouble cornéen N.S.A.	4	1,3	1	1,4	2	0,7	--	--
Granulome conjonctival	4	1,3	--	--	--	--	--	--
Hypopyon	4	1,3	--	--	2	0,7	--	--
Aplatissement de la chambre antérieure de l'œil	4	1,3	--	--	1	0,3	--	--
Lésion oculaire N.S.A.	4	1,3	--	--	2	0,7	--	--
Iridectomie	4	1,3	--	--	--	--	--	--
Opacités cristalliniennes	3	1,0	3	1,0	2	0,7	--	--
Vision anormale N.S.A.	3	1,0	--	--	--	--	--	--
Irritation conjonctivale	3	1,0	--	--	--	--	--	--
Fibrine dans le corps vitré	3	1,0	--	--	1	0,3	--	--
Orgelet externe	3	1,0	--	--	2	0,7	--	--
Kératite N.S.A.	3	1,0	--	--	1	0,3	--	--
Stries cornéennes	3	1,0	--	--	--	--	--	--
Œdème orbitaire	3	1,0	--	--	--	--	--	--
Trouble de perception visuelle de la profondeur	3	1,0	--	--	--	--	--	--
Sclérite N.S.A.	3	1,0	--	--	--	--	--	--
Déplacement de l'implant	3	1,0	--	--	--	--	--	--
Complication mécanique de l'implant	3	1,0	--	--	--	--	--	--
Expulsion de l'implant	3	1,0	--	--	--	--	--	--

Effets indésirables oculaires moins fréquents signalés dans les études cliniques (< 1 %, pour l'œil étudié)

Analyses : coloration de la cornée, pression intraoculaire anormale

Blessures, intoxication et complications liées à l'intervention : réaction au site de l'intervention, douleur post-intervention, fragments postopératoires de cataracte dans l'œil, dépôt postopératoire de fibrine sur le cristallin, toxicité médicamenteuse N.S.A., abrasion N.S.A.

Infections et infestations : sclérite N.S.A., rhino-pharyngite.

Interventions chirurgicales et médicales : opération à l'œil N.S.A., déplacement de lentilles intraoculaires, retrait des sutures, injection conjonctivale

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

Troubles des tissus cutanés et sous-cutanés : éruption cutanée N.S.A., granulome pyogénique, ulcère cutanée N.S.A., réaction de photosensibilité N.S.A., eczéma de contact

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité au médicament, allergie à des produits chimiques N.S.A., hypersensibilité N.S.A.

Troubles du système nerveux : céphalée N.S.A., hypoesthésie, nystagmus N.S.A.

Troubles généraux et réactions au point d'administration : réaction indésirable N.S.A. au médicament, œdème au point d'injection.

Troubles oculaires : cataracte nucléaire, trouble palpébral N.S.A., trouble du cristallin N.S.A., trouble de la sclérotique N.S.A., douleur rétro-orbitaire, sensation anormale à l'œil, rougeur et douleur aux yeux, infection oculaire bactérienne N.S.A., infection oculaire N.S.A., syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, staphylome, herpès ophtalmique N.S.A., cellulite orbitaire, conjonctivite virale N.S.A., conjonctivite bactérienne N.S.A., glaucome à angle ouvert N.S.A., aggravation du glaucome, atrophie chorio-rétinienne, cicatrice chorio-rétinienne, aggravation d'une photophobie, intolérance aux lentilles cornéennes, déchirure rétinienne (excluant le décollement), cicatrice rétinienne, dégénérescence maculaire, œdème rétinien, kyste rétinien, kyste maculaire, dépôts rétiens, dermatite palpébrale, formation de croûtes sur le bord de la paupière, sécrétion des glandes de Meibomius, troubles du nerf optique N.S.A., vision d'un halo, neuropathie optique N.S.A., vasculite rétinienne, troubles de la fonction palpébrale N.S.A., blépharospasme, kérato-conjonctivite sèche, érosion cornéenne, perforation cornéenne, opacités sous-épithéliales, hémorragie choroïdienne, kératite ponctuée, kératite en bandelette, opacité cornéenne, calcification cornéenne, convexité de l'iris, nodules de Koeppe, follicules conjonctivaux, érosion conjonctivale, inflammation de la chambre antérieure de l'œil, troubles vasculaires rétiens N.S.A., néovascularisation rétinienne, infarctus rétinien, kyste cornéen N.S.A., iritis, uvéite N.S.A., iridocyclite, lésions oculaires N.S.A., exsudats rétiens, rétinopathie proliférative, astigmatisme, anisométrie, aggravation d'une myopie, erreurs réfractives N.S.A., anomalie cornéenne, infiltrats cornéens, épisclérite N.S.A., luxation du cristallin, hémorragie oculaire, trichiasis, croissance de cils, blépharophimosis, cécité nocturne, cécité N.S.A., strabisme, tumeur palpébrale, troubles dégénératifs oculaires N.S.A., rétinite pigmentaire, achromatopsie, hémorragie du disque optique, xanthopsie.

Troubles vasculaires : hypotension N.S.A., hyperémie

Effets indésirables non oculaires (≥ 1 %, chez les patients ayant reçu l'implant)

Les effets non oculaires signalés le plus fréquemment comprennent la céphalée, la

rhinopharyngite, l'arthralgie, la pyrexie, la nausée, la grippe et les vomissements.

Le tableau 2 présente la fréquence des effets indésirables non oculaires ($\geq 1\%$) survenus chez les patients ayant reçu l'implant.

Tableau 2. Effets indésirables non oculaires survenus chez $\geq 1\%$ des patients ayant reçu l'implant

Terme privilégié	0,59 mg (n = 307)		Traitement courant (n = 74)	
	Sujets	%	Sujets	%
Troubles du système nerveux				
Céphalées N.S.A.	68	22,2	4	5,4
Étourdissements	23	7,5	2	2,7
Paresthésie	9	2,9	2	2,7
Migraine N.S.A.	5	1,6	--	--
Céphalée d'origine sinusale	4	1,3	--	--
Hypo-esthésie	4	1,3	--	--
Perte de conscience	4	1,3	--	--
Infections et infestations				
Rhinopharyngite	45	14,7	4	5,4
Sinusite N.S.A.	24	7,8	--	--
Grippe	25	8,1	5	6,8
Bronchite N.S.A.	11	3,6	--	--
Pneumonie N.S.A.	10	3,3	1	1,4
Infection des voies respiratoires supérieures N.S.A.	11	3,3	2	2,7
Infection des voies urinaires N.S.A.	8	2,6	--	--
Infection de l'oreille N.S.A.	5	1,6	1	1,4
Pharyngite N.S.A.	4	1,3	--	--
Gastro-entérite N.S.A.	4	1,3	2	2,7
Infection de la vessie N.S.A.	4	1,3	--	--
Zona	3	1,0	1	1,4
Infection à staphylocoques N.S.A.	3	1,0	--	--
Mononucléose infectieuse	3	1,0	--	--
Abcès des tissus cutanés et sous-cutanés (N.S.A.)	3	1,0	--	--
Troubles de l'appareil musculosquelettique et du tissu conjonctif				
Arthralgie	40	13,0	3	4,1
Douleur lombaire	19	6,2	4	5,4
Douleur aux membres	19	6,2	--	--
Arthrite N.S.A.	6	2,0	1	1,4
Aggravation de l'arthrite N.S.A.	5	1,6	--	--
Bursite	5	1,6	--	--
Enflure des articulations	4	1,3	--	--
Myalgie	4	1,3	2	2,7
Douleur au cou	3	1,0	--	--
Enflure périphérique	3	1,0	--	--
Crampes musculaires	3	1,0	--	--
Ostéoporose N.S.A.	3	1,0	--	--
Faiblesse musculaire N.S.A.	3	1,0	--	--
Troubles gastro-intestinaux				
Nausée	27	8,8	1	1,4

Terme privilégié	0,59 mg (n = 307)		Traitement courant (n = 74)	
	Sujets	%	Sujets	%
Vomissements N.S.A.	24	7,8	3	4,1
Ulcération buccale	9	2,9	--	--
Dyspepsie	9	2,9	1	1,4
Reflux gastro-œsophagien	6	2,0	1	1,4
Maux de dents	6	2,0	--	--
Douleur abdominale N.S.A.	6	2,0	1	1,4
Diarrhée	7	2,3	1	1,4
Gastro-entérite virale N.S.A.	4	1,3	--	--
Inconfort dentaire	4	1,3	--	--
Douleur à la partie supérieure de l'abdomen	3	1,0	--	--
Gastrite N.S.A.	3	1,0	1	1,4
Caries dentaires N.S.A.	3	1,0	--	--
Hémorroïdes	3	1,0	--	--
Constipation	4	1,3	1	1,4
Troubles généraux et réactions au point d'administration				
Pyrexie	25	8,1	1	1,4
Fatigue	13	4,2	4	5,4
Douleur N.S.A.	12	3,9	--	--
Faiblesse	12	3,9	2	2,7
Douleur thoracique	10	3,3	2	2,7
Œdème périphérique	7	2,3	1	1,4
Maladie d'allure grippale	5	1,6	1	1,4
Chute	3	1,0	--	--
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Toux	22	7,2	1	1,4
Dyspnée N.S.A.	11	3,6	--	--
Infection des voies respiratoires supérieures N.S.A.	11	3,6	2	2,7
Sinusite N.S.A.	10	3,3	--	--
Asthme N.S.A.	6	2,0	--	--
Douleur pharyngo-laryngienne	5	1,6	1	1,4
Troubles aux sinus N.S.A.	4	1,3	--	--
Infection des voies respiratoires inférieures N.S.A.	3	1,0	4	5,4
Congestion pulmonaire	3	1,0	2	2,7
Infection des voies respiratoires N.S.A.	3	1,0	--	--
Rhinopharyngite	3	1,0	--	--
Congestion pulmonaire	3	1,0	2	2,7
Bronchite N.S.A.	3	1,0	--	--
Troubles des tissus cutanés et sous-cutanés				
Éruption cutanée N.S.A.	11	3,6	1	1,4
Prurit N.S.A.	9	2,9	--	--
Dermatite de contact	4	1,3	--	--
Hypotrichose	4	1,3	1	1,4
Œdème au visage	3	1,0	2	2,7
Contusion	3	1,0	--	--
Éraflure N.S.A.	3	1,0	--	--
Analyses				

Terme privilégié	0,59 mg (n = 307)		Traitement courant (n = 74)	
	Sujets	%	Sujets	%
Perte de poids	9	2,9	1	1,4
Augmentation du taux de protéines C-réactives	8	2,6	--	--
Augmentation de la glycémie	7	2,3	2	2,7
Augmentation du nombre de globules blancs	6	2,0	--	--
Hypercholestérolémie	5	1,6	1	1,4
Augmentation de la tension artérielle	5	1,6	1	1,4
Anomalies des résultats des tests de la fonction hépatique N.S.A.	4	1,3	3	4,1
Augmentation du taux d'alanine aminotransférase	4	1,3	--	--
Hypoglycémie N.S.A.	4	1,3	--	--
Diminution de l'appétit N.S.A.	4	1,3	--	--
Hyperlipidémie N.S.A.	4	1,3	--	--
Augmentation du taux sanguin de bilirubine	3	1,0	--	--
Gain pondéral	3	1,0	1	1,4
Augmentation du taux d'aspartate aminotransférase	3	1,0	--	--
Augmentation de la vitesse de sédimentation globulaire	3	1,0	--	--
Troubles psychiatriques				
Insomnie	10	3,3	--	--
Dépression	7	2,3	2	2,7
Anxiété n.c.a.	6	2,0	--	--
Lésion traumatique, empoisonnement et complications liées à l'intervention				
Lacération	5	1,6	--	--
Blessure aux membres N.S.A.	5	1,6	--	--
Troubles du système immunitaire				
Hypersensibilité N.S.A.	11	3,6	--	--
Allergie saisonnière	8	2,6	--	--
Hypersensibilité au médicament	9	2,9	--	--
Troubles vasculaires				
Hypertension N.S.A.	11	3,6	6	8,1
Hypotension N.S.A.	3	1,0	--	--
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Hyperglycémie	4	1,3	--	--
Hypercholestérolémie	6	2,0	3	4,1
Diminution de l'appétit N.S.A.	4	1,3	--	--
Hyperlipidémie	4	1,3	--	--
Hypokaliémie	3	1,0	--	--
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins				
Ulcération génitale N.S.A.	3	1,0	--	--
Troubles rénaux et urinaires				
Infection des voies urinaires N.S.A.	10	3,3	3	4,1
Incontinence urinaire	3	1,0	--	--
Troubles sanguins et troubles du système lymphatique				

Terme privilégié	0,59 mg (n = 307)		Traitement courant (n = 74)	
	Sujets	%	Sujets	%
Anémie N.S.A.	6	2,0	1	1,4
Troubles cardiaques				
Tachycardie N.S.A.	4	1,3	--	--
Troubles de l'oreille et du labyrinthe				
Vertige	5	1,6	--	--
Troubles de la grossesse, troubles puerpéraux et troubles périnataux				
Grossesse N.S.A.	4	1,3	--	--

Effets indésirables non oculaires moins fréquents signalés dans les études cliniques (< 1 %, patients ayant reçu l'implant)

Anomalies congénitales, familiales et génétiques : communication interauriculaire congénitale

Blessures, intoxication et complications liées à l'intervention : accident de la route, blessures N.S.A., piqûre d'arthropode, plaie N.S.A., accident N.S.A., hémorragie d'une plaie, hématome traumatique, morsure d'animal, blessure au dos N.S.A., lésions dentaires, claquage musculaire, blessure à un tendon, blessure à un ligament N.S.A., épicondylite, entorse d'une articulation, fracture du pied, fracture fibulaire, fracture fémorale, fracture de la clavicule, fracture du poignet, érythème postopératoire au siège de la plaie, infection postopératoire de la plaie, douleur postintervention, brûlure thermique, commotion

Circonstances sociales : avortement

Évaluations : occlusion gastro-intestinale N.S.A., hypertrophie de la prostate, augmentation du taux d'hémoglobine glycosylée, protéinurie, hématurie, hématurie occulte, dosage quantitatif de l'oxalate urinaire, augmentation de la densité relative de l'urine, présence de globules rouges dans l'urine, glycosurie, augmentation du taux des polynucléaires neutrophiles, diminution du taux sanguin de potassium, augmentation du taux sanguin de potassium, augmentation de la viscosité sanguine, anomalies enzymatiques N.S.A., augmentation du taux sanguin de créatine, augmentation du taux sanguin de créatinine, diminution du nombre de globules rouges, augmentation de la concentration globulaire moyenne en hémoglobine, diminution de l'hématocrite, sang dans les selles, anomalie des résultats des tests de laboratoire N.S.A., anomalie des résultats de l'imagerie par résonance magnétique nucléaire, fréquence cardiaque irrégulière, prolongation du temps de céphaline activée, anomalie des résultats des analyses du LCR N.S.A., augmentation du nombre de plaquettes, augmentation du taux sanguin de prolactine.

Infections et infestations : laryngite N.S.A., abcès péri-amygdalien N.S.A., sinusite chronique N.S.A., pyélonéphrite N.S.A., *Herpes simplex*, infection virale à herpès, infection fongique N.S.A., vaginose fongique N.S.A., infection des voies respiratoires N.S.A., infection N.S.A., abcès aux membres, infection parasitaire N.S.A., infection localisée, cellulite, éruption

pustulaire, abcès dentaire, infection dentaire, alvéolite N.S.A., pharyngite streptococcique, infection streptococcique N.S.A., candidose N.S.A., infection à *Haemophilus* N.S.A., infestation de gale, lèpre N.S.A., hépatite C, mégalérythème épidémique

Interventions chirurgicales et médicales : troubles dentaires N.S.A., extraction dentaire N.S.A., hystérectomie N.S.A., néphrectomie, circoncision, bloc nerveux.

Néoplasmes bénins, malins ou de nature non précisée (y compris les kystes et les polypes) : kyste N.S.A., adénome bénin N.S.A., cancer de la peau, carcinome basocellulaire, carcinome spino-cellulaire de la peau, néoplasme bénin du sein N.S.A., fibroadénome du sein, néoplasme du cerveau N.S.A., métastases N.S.A., adénome thyroïdien N.S.A., cancer de l'œsophage N.S.A., carcinome à petites cellules, lymphome du système nerveux central, fibromes utérins

Troubles cardiaques : arythmie N.S.A., bradycardie N.S.A., hypertrophie ventriculaire gauche, sarcoïdose cardiaque, palpitations, cyanose N.S.A., coronaropathie N.S.A., fibrillation auriculaire, syndrome coronarien aigu, endocardite bactérienne N.S.A.

Troubles de l'appareil musculosquelettique et des tissus conjonctifs : polyarthralgie, épanchement articulaire, inconfort musculosquelettique, spasmes musculaires, raideur au cou, gêne aux membres N.S.A., contractures N.S.A., arthrose N.S.A., raideur articulaire, spondylarthrite ankylosante, fibromyalgie, douleurs myo-faciales, enflure N.S.A., enflure au cou, oignon, osteophyte, ostéonécrose aseptique, lésion osseuse N.S.A., exostose, spasme myo-facial, atrophie musculaire, myokymie, arthrose localisée, arthrose vertébrale, tendinite, kyste synovial, fasciite plantaire, fracture fibulaire, fracture de la cheville, coccygodynie, douleur à la mâchoire, syndrome de la coiffe des rotateurs, fracture des membres supérieurs N.S.A.

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : irrégularités menstruelles, fibromes utérins, endométriose, cancer du sein N.S.A., kyste ovarien, cancer du col de l'utérus de stade III, polype cervical, vaginite, ménorragie, sécheresse vulvo-vaginale, douleur vaginale, prostatite, hyperplasie bénigne de la prostate.

Troubles de l'oreille et du labyrinthe acouphènes, troubles de l'oreille N.S.A., surdité N.S.A., labyrinthite N.S.A.

Troubles des tissus cutanés et sous-cutanés : éruption cutanée, exanthème, eczéma N.S.A., eczéma allergique, eczéma séborrhéique, lésion cutanée N.S.A., troubles cutanés N.S.A., sécheresse cutanée, alopecie, acné N.S.A., urticaire N.S.A., sudation excessive, rosacée, desquamation cutanée N.S.A., érythème noueux, psoriasis, lichen plan, susceptibilité accrue aux ecchymoses, troubles pigmentaires N.S.A., sarcoïdose cutanée, granulome annulaire, érythème, réaction de photosensibilité N.S.A., paronychie, kyste épidermique, éruption papulaire, vergetures, ulcère scrotal, cellulite

Troubles du métabolisme et de la nutrition : diabète sucré N.S.A., diabète sucré non insulino-dépendant, anorexie, déshydratation, hypoglycémie N.S.A., obésité, goutte

Troubles du système immunitaire : allergie aux piqûres d'insectes, syndrome de Behçet, sarcoïdose N.S.A., lupus érythémateux disséminé

Troubles du système nerveux : céphalées fréquentes, troubles neurologiques N.S.A., agueusie, sensation de brûlure N.S.A., somnolence, diminution du niveau de conscience, syndrome vasovagale, syncope, lésion des nerfs périphériques, anomalie de la démarche N.S.A., anomalie de l'équilibre N.S.A., neuropathie périphérique N.S.A., neuropathie N.S.A., aggravation de la sclérose en plaques, hernie cérébrale, sténose lombaire N.S.A., radiculite brachiale, accident vasculaire cérébral, vasculite cérébrale, perte de mémoire, convulsions N.S.A., névralgie du trijumeau, troubles mentaux N.S.A., aphasie, œdème cérébral, polyneuropathie démyélinisante N.S.A., paralysie faciale, paralysie du troisième nerf crânien, surréflexivité, fracture des os du visage

Troubles endocriniens : aspect cushingoïde, syndrome de Cushing, nodule thyroïdien, hypothyroïdie, goitre, trouble thyroïdien N.S.A., thyrotoxicose, thyroïdite auto-immune, insuffisance surrénalienne N.S.A.

Troubles gastro-intestinaux : haut-le-cœur, stomatite aphteuse, douleur à la partie inférieure de l'abdomen, troubles dentaires N.S.A., maladie parodontale N.S.A., gêne gastro-intestinale, malaise à l'estomac, dysphagie, syndrome du côlon irritable, aggravation du syndrome du côlon irritable, maladie inflammatoire de l'intestin N.S.A., aggravation de la maladie de Crohn, irritation de la gorge, odynophagie, sécheresse buccale, aptyalisme, distension abdominale, hernie hiatale, œsophagite N.S.A., ulcération labiale, hémorragie rectale, polype du côlon, ulcération de la langue, diverticulite N.S.A., occlusion intestinale N.S.A., infection gastro-intestinale N.S.A., hernie inguinale N.S.A., ulcère duodénal, glossodynie, hypertrophie des glandes salivaires N.S.A., œdème gingival, diverticule intestinal, gêne anale, rectocèle

Troubles généraux et réactions au point d'administration : malaise, douleur au visage, douleur axillaire, symptôme général N.S.A., trouble mal défini N.S.A., ulcère N.S.A., serrement thoracique, augmentation de l'énergie, intolérance au médicament N.S.A., réaction indésirable au médicament N.S.A., enflure au point d'injection, douleur au point d'injection, épanchement au point d'injection, inconfort N.S.A., sensation de chaleur, masse thoracique N.S.A.

Troubles hépatobiliaires : cholélithiase, cholécystite N.S.A., hyperbilirubinémie, ictère N.S.A., kyste hépatique N.S.A., calcul du cholédoque

Troubles psychiatriques : aggravation d'une dépression, symptômes de stress, nervosité, crise de panique, détresse émotionnelle

Troubles oculaires: photopsie, diplopie, éblouissements, œdème au niveau de la paupière, acuité visuelle réduite, œdème de l'orbite, opacification de la capsule postérieure.

Troubles rénaux et urinaires : dysurie, miction difficile, calculs rénaux N.S.A., anomalies urinaires N.S.A., hématurie, glycosurie, cystite N.S.A., calculs urinaires, calculs urétéraux, troubles rénaux N.S.A., infection rénale N.S.A., polyurie, cystocèle

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : amygdalite N.S.A., hémoptysie, irritation de la gorge, éternuements, congestion des voies respiratoires supérieures, crise d'apnée, congestion des sinus, aggravation de l'asthme, maladie pulmonaire obstructive chronique, rhinorrhée, épistaxis, hypertrophie du cornet nasal, déviation de la cloison nasale, rhinite N.S.A.,

congestion nasale, rhinite allergique N.S.A., infection virale des voies respiratoires N.S.A., sarcoïdose pulmonaire, granulome pulmonaire N.S.A., laryngite virale N.S.A., épanchement pleural, adénopathie hilair, métastases aux poumons

Troubles sanguins et troubles du système lymphatique : leucopénie N.S.A., troubles leucocytaires, lymphadénopathie, thrombopénie, neutropénie.

Troubles vasculaires : aggravation de l'hypertension, sténose de l'artère carotide, occlusion de l'artère carotide, infarctus cérébral, infarctus cérébelleux, occlusion de l'artère vertébrale, insuffisance vertébrobasilaire, hématome N.S.A., thrombose N.S.A., phénomène de Raynaud, accident vasculaire cérébral, tension artérielle mal maîtrisée, embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde d'un membre, anévrisme aortique.

Réactions défavorables déclarées dans le cadre de la pharmacovigilance

RETISERT^{MC} est commercialisé aux États-Unis depuis juin 2005. Depuis la date d'approbation du produit (décembre 2007) aux États-Unis, il y a eu douze (12) signalements spontanés de pharmacovigilance sur Retisert : un (1) cas de décollement de la rétine, un (1) cas de réduction de la PIO/corps flottants du vitré/vision trouble/enflure de l'œil/inflammation de l'œil (signalé par le patient), un (1) cas d'amincissement de la sclérotique, un (1) cas de troubles menstruels/acouphènes/céphalées/diminution de l'acuité visuelle, un (1) cas d'hypotonie, un (1) cas de rétinite à cytomégalovirus, un (1) cas d'endophtalmite et cinq (5) cas d'efficacité insuffisante (un de ces cas a été attribué à une indication non approuvée contre le lymphome oculaire due à une erreur de diagnostic initial d'uvéite postérieure). Un cas d'efficacité insuffisante/cataracte/déchirure rétinienne/hyphéma/photophobie été signalé.

Un article publié a fait état de quatre (4) cas de bandes vitréennes allant du pôle postérieur de l'œil jusqu'à l'implant. Trois des quatre (4) cas ont présenté des bandes vitréennes plus de trois ans après l'implantation (Lowder *et al.*, 2007).

La séparation de l'implant (cupule de silicone flottante) a été observée jusqu'à cinq (5) ans après l'implantation, ce qui a nécessité une intervention chirurgicale d'urgence. Les résultats étant basés sur les données disponibles, l'éventualité d'une séparation de l'implant après cinq (5) ans est inconnue. Veuillez consulter la section « Mises en garde et précautions, généralités ».

En comparaison avec les données sur l'innocuité rapportées dans les études cliniques réalisées jusqu'en décembre 2007, aucun problème particulier et aucun signe d'alerte n'a été relevé dans les données sur la pharmacovigilance.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune étude sur les interactions (p. ex., médicament-médicament, médicament-herbes médicinales, médicament-aliment et médicament-analyse de laboratoire) n'a été effectuée. Étant donné les taux généraux négligeables d'acétonide de fluocinolone produits par l'implant, il ne devrait pas avoir d'interaction au niveau général.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

RETISERT^{MC} est uniquement destiné à l'implantation intravitréenne.

RETISERT^{MC} s'implante chirurgicalement dans le segment postérieur de l'œil affecté en pratiquant une incision dans la pars plana; il est tenu en place par une suture d'ancrage. Les données des études cliniques indiquent que l'effet thérapeutique de RETISERT^{MC} est maintenu pendant environ trois (3) ans. La durée efficace du traitement varie selon les patients; deux (2) ans après l'implantation, il faudrait faire un suivi étroit des patients pour surveiller la présence de signes cliniques de réapparition d'une uvéite. Après l'épuisement de la quantité d'acétonide de fluocinolone de l'implant RETISERT^{MC}, laquelle pourrait être évoquée par la réapparition d'une uvéite plus de 24 mois après l'implantation, il est possible de retirer RETISERT^{MC}, selon l'avis du médecin, en fonction des risques et des avantages de son retrait. L'innocuité et l'efficacité d'une réimplantation, de même que l'innocuité de la présence d'un implant vidé de son médicament, n'ont pas été établies (voir « Mises en garde et précautions »).

Le taux moyen de libération de l'acétonide de fluocinolone de l'implant a été estimé à 0,4 µg/jour.

Posologie recommandée et réglage de la posologie

La posologie recommandée est d'un (1) implant intravitréen. L'implant s'insère par voie intravitréenne et libère continuellement de l'acétonide de fluocinolone pendant 30 à 36 mois.

Dose oubliée

Sans objet

SURDOSAGE

On ne dispose d'aucun renseignement sur l'effet du surdosage chez l'humain. Étant donné la nature du produit (implantation chirurgicale par un médecin), un surdosage est très peu susceptible de se produire. Cependant, si des signes et des symptômes de surdosage de RETISERT^{MC} apparaissent, il faut avoir recours à un traitement symptomatique.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Les corticostéroïdes inhibent la réponse inflammatoire provoquée par divers agents; ils retardent ou ralentissent probablement la guérison. Ils inhibent l'œdème, le dépôt de fibrine, la dilatation des capillaires, la migration des leucocytes, la prolifération des capillaires, la prolifération des fibroblastes, le dépôt de collagène et la formation d'une cicatrice associée à l'inflammation. Il n'existe aucune explication acceptée de manière générale du mode d'action des corticostéroïdes oculaires. Cependant, une hypothèse considère que les corticostéroïdes agissent en stimulant la production de protéines inhibitrices de la phospholipase A₂, qu'on appelle « lipocortines ». Il semblerait que ces protéines contrôlent la biosynthèse de médiateurs puissants de

l'inflammation, tels que les prostaglandines et les leucotriènes, en inhibant la libération de leur précurseur commun, l'acide arachidonique. Ce dernier est libéré des phospholipides membranaires par la phospholipase A₂. Les corticostéroïdes peuvent causer l'augmentation de la pression intraoculaire.

Pharmacodynamie

S'ils sont appliqués directement sur l'œil irrité, les corticostéroïdes offrent un effet anti-inflammatoire. Dans le cas de RETISERT^{MC}, les sujets des études cliniques ont reçu l'implant pendant une période de rémission relative de leur maladie inflammatoire oculaire. Par conséquent, il est impossible d'observer un effet anti-inflammatoire immédiat. Par ailleurs, l'implantation chirurgicale, comme toute chirurgie oculaire, entraîne une période relativement brève d'inflammation. Le produit a été conçu pour offrir une action durable plutôt qu'un délai d'action rapide.

La libération prolongée d'acétonide de fluocinolone à partir de l'implant RETISERT^{MC} entraîne une diminution des récurrences d'uvéite inflammatoire, ainsi qu'une diminution de la région de formation d'œdème maculaire cystoïde pendant environ trois ans. Dans l'ensemble, l'effet anti-inflammatoire prolongé préserve l'acuité visuelle, sauf en cas de formation d'une cataracte.

Pharmacocinétique

Chez un sous-groupe de patients qui ont reçu l'implant intravitréen et subi des prises de sang à divers moments après l'implantation (aux semaines 1, 4 et 34), les taux plasmatiques d'acétonide de fluocinolone étaient inférieurs à la limite de détection (0,2 ng/mL) en tout temps. Les échantillons d'humeur aqueuse et vitréenne ont été soumis à un dosage de l'acétonide de fluocinolone chez un autre sous-groupe de patients. Bien que des concentrations détectables d'acétonide de fluocinolone aient été observées pendant l'intervalle d'observation (jusqu'à 34 mois), les concentrations étaient très variables : certaines étaient inférieures à la limite de détection (0,2 ng/ml) alors que d'autres atteignaient 589 ng/ml.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants : RETISERT^{MC} n'a été utilisé que chez un nombre limité d'enfants. Son innocuité et son efficacité n'ont pas été établies chez cette population.

Personnes âgées : L'expérience portant sur l'utilisation de RETISERT^{MC} chez les patients âgés de 65 ans et plus est limitée. Son innocuité et son efficacité n'ont pas été établies chez cette population.

STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

Conserver entre 15 et 25 °C dans son contenant original. Ne pas congeler.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

La prudence est de mise durant la manipulation de RETISERT^{MC} pour éviter d'endommager l'implant, ce qui pourrait perturber la libération d'acétonide de fluocinolone à l'intérieur de l'œil. RETISERT^{MC} doit être manipulé uniquement à l'aide de la languette de suture. Pendant

l'implantation ou l'explantation, il faut faire attention de ne pas exercer de forces de cisaillement sur l'implant, lesquelles pourraient séparer la cupule du réservoir de silicone (qui contient un comprimé d'acétonide de fluocinolone) de la languette de suture. Comme durant toute chirurgie intraoculaire, la stérilité du champ opératoire et de RETISERT^{MC} doit être rigoureusement maintenue. RETISERT^{MC} ne doit pas être restérilisé, par quelle que méthode que ce soit.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

RETISERT^{MC} est un implant intravitréen contenant un comprimé de 0,59 mg d'acétonide de fluocinolone renfermant les ingrédients inactifs suivants : cellulose microcristalline, alcool polyvinylique et stéarate de magnésium. Le comprimé est confiné dans une cupule d'élastomère de silicone portant un orifice de libération et une membrane d'alcool polyvinylique positionnée entre le comprimé et l'orifice. La cupule est reliée à la languette de suture polyvinylique à l'aide d'un adhésif en silicone. RETISERT^{MC} mesure environ 3 mm de largeur, 2 mm d'épaisseur et 5 mm de longueur.

Chaque implant RETISERT^{MC} est emballé dans un contenant en polycarbonate transparent muni d'un bouchon dévissable. Le contenant et le bouchon sont recouverts d'une pellicule d'aluminium et placés dans un emballage extérieur en polyéthylène. Chaque implant est placé dans une boîte. Chaque emballage contient un implant RETISERT^{MC}.

Brevet : CA 2367092 2007

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Acétonide de fluocinolone

Noms chimiques : Prégna-1,4-diène-3,20-dione,6,9-difluoro-11,21-dihydroxy-16,17-[(1-méthyl-éthylidène)bis(oxy)],(6 α ,11 β ,16 α)-

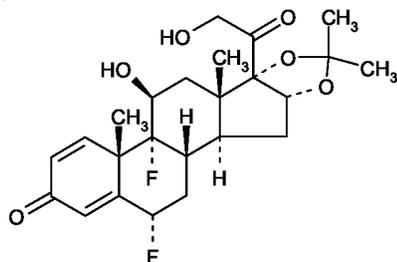
6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17,21-tétrahydroxyprégna-1,4-diène-3,20-dione cyclique 16,17-acétal avec acétone

6 α ,9 α -difluoro-11 β ,21-dihydroxy-16 α ,17 α -isopropylidènedioxyprégna-1,4-diène-3,20-dione

6 α ,9 α -difluoro-16 α -hydroxyprednisolone 16,17-acétonide

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₄H₃₀F₂O₆ (anhydre), 452,50

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Apparence/description : Blanc ou blanc cassé, inodore, poudre cristalline

Pureté : 98,0 à 102,0 %, calculée à partir de la matière sèche

Point de fusion : 265 à 266 °C (cristaux d'acétone + hexane)

Rotation optique : +95° (chloroforme)

Hydrate : La forme anhydre est utilisée; existe aussi sous forme de dihydrate.

Solubilité : Pratiquement insoluble dans l'eau.
Acétone, 1 dans 10
Alcool, 1 dans 45
Alcool déhydraté, 1 dans 26
Chloroforme, 1 dans 15 à 25
Éther, 1 dans 350

Soluble dans le méthanol

Absorbance :	238 nm (log ϵ 4,21)
Coefficient de distribution :	2,5 (octanol/eau)
Polymorphes :	Il existe plusieurs formes polymorphes.
Isomères :	Aucun

ÉTUDES CLINIQUES

Étant donné la nature unique du produit et la population des patients visée par RETISERT^{MC}, les études habituelles de phase I, de phase II et de phase III ne conviennent pas. En particulier, il ne convenait pas de tester ce produit chez des volontaires en bonne santé dans le cadre d'études de phase I sur l'innocuité.

L'évaluation d'une gamme posologique importante, de 0,59 mg (la dose la plus faible fabricable) à 15 mg, a démontré que les doses accrues avaient tendance à avoir des effets plus importants sur l'augmentation de la pression intraoculaire. Par conséquent, au fur et à mesure que les études avançaient, des doses inférieures ont été utilisées. D'après le profil d'innocuité sur la pression intraoculaire et les traitements jugés efficaces par les investigateurs, des implants de 0,59 mg et de 2,1 mg ont été utilisés dans les études ultérieures.

Deux protocoles d'étude ont été utilisés dans le cadre des études cliniques de base : implant d'acétonide de fluocinolone à 0,59 mg par rapport au traitement courant (BLP 415-002); et implant d'acétonide de fluocinolone à 0,59 mg par rapport à l'implant à 2,1 mg (BLP 415-001). Deux dosages d'acétonide de fluocinolone en implant ont été évalués dans le cadre des études cliniques : 0,59 mg et 2,1 mg.

Dans les deux protocoles, les sujets étaient atteints d'une uvéite non infectieuse unilatérale ou bilatérale, affectant le segment postérieur de l'œil. Chez les sujets atteints d'une maladie bilatérale, on a choisi d'étudier l'œil le plus gravement affecté. Il était prévu que chez les sujets atteints d'une maladie bilatérale, l'œil le moins gravement affecté devait être soigné par des injections périoculaires uniquement pendant une (1) année. Le groupe témoin de l'étude BLP 415-002 comprenait des sujets admis au groupe du traitement courant, lesquels devaient avoir recours à l'administration de corticostéroïdes à action générale et, s'il y avait lieu, à l'administration d'immunosuppresseurs non stéroïdiens à action générale pendant au moins six (6) mois.

L'étude BLP 415-001 a inclus deux types de témoins : 1) un groupe témoin historique; 2) un groupe de comparaison des doses (0,59 mg par rapport à 2,1 mg) pour évaluer l'innocuité et l'efficacité.

Aspect démographique et protocole de l'étude

Tableau 3. Résumé des données démographiques sur les patients ayant participé aux études cliniques portant sur une indication en particulier

Numéro et protocole de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Groupe d'âge (ans)	Sexe	Race	Durée du traitement
BLP 415-002 Au su, en groupes parallèles	implant de 0,59 mg Traitement courant	140	12 à 75	Hommes – 58 Femmes – 82	Race blanche – 124 Race noire – 1 Hispaniques – 8 Autres – 7	3 ans
BLP 415-001 Double insu (dose), en groupes parallèles	implant de 0,59 mg implant de 2,1 mg	278	7 à 84	Hommes – 77 Femmes – 201	Race blanche – 184 Race noire – 49 Asiatiques – 21 Hispaniques – 17 Autres – 7	3 ans

Résultats des études

Il a été démontré que RETISERT^{MC} était efficace pour le traitement de l'uvéïte affectant le segment postérieur de l'œil, comme l'ont démontré les résultats des études cliniques. Dans l'évaluation de l'efficacité, la principale variable d'efficacité de l'étude BLP 415-002 était le délai précédant la survenue de la première récurrence de l'uvéïte définie par le protocole dans l'œil étudié pendant les 24 mois suivant la répartition aléatoire dans le groupe sous traitement courant, et les 24 mois suivant la visite 7 dans le groupe ayant reçu l'implant. La période des 12 premières semaines jusqu'à la visite 7 a été exclue dans le groupe ayant reçu l'implant pour pouvoir interrompre le traitement anti-inflammatoire postopératoire afin que l'inflammation postopératoire ne soit pas interprétée comme une récurrence, et pour permettre la diminution progressive de la dose du traitement anti-inflammatoire à action générale précédent. Dans l'étude BLP 415-001 sur l'uvéïte, les analyses des principales données sur l'efficacité portaient sur une comparaison des taux de récurrences de l'uvéïte définie selon le protocole avant et après l'implantation.

BLP 415-002

Le délai précédant la récurrence de l'uvéïte dans le groupe ayant reçu l'implant par rapport au groupe ayant reçu le traitement courant a été calculé à l'aide des méthodes de Kaplan-Meier (absence de récurrence). Un effet cliniquement significatif de RETISERT^{MC} a été observé, comme l'a montré l'absence de récurrence de l'uvéïte pendant les deux ans de l'étude, mais l'analyse de Kaplan-Meier n'a pas permis d'obtenir de différence statistiquement significative entre les yeux ayant reçu l'implant et ceux ayant reçu le traitement courant, lorsque les récurrences observées et présumées étaient prises en compte ($p = 0,065$). Il a été noté qu'un

grand nombre d'échecs n'étaient pas dus à des signes cliniques d'inflammation, mais plutôt à des échecs présumés à cause de l'exposition excessive à une immunosuppression générale résultant d'une réduction graduelle inadéquate de la posologie. Ces observations ont été interprétées comme une récurrence de l'uvéite.

Afin de mieux cerner l'impact des échecs présumés résultant de causes non associées à l'inflammation oculaire, une autre analyse a été menée en omettant ces cas au lieu de les considérer comme des échecs. Dans l'analyse supplémentaire, l'état de chaque sujet ayant présenté un échec présumé a été réévalué pour déterminer si l'échec était dû à une inflammation oculaire. Un échec a été rapporté chez un total de 67 sujets (dans les groupes ayant reçu l'implant et le traitement courant); parmi ces échecs, 26 étaient présumés (18 dans le groupe de l'implant et 8 dans celui du traitement courant). Seuls 3 des 11 échecs liés à l'implant rapportés au moment 0 étaient dus à des signes cliniques, ce qui expliquait la plus grande différence entre les tracés de Kaplan-Meier de l'analyse initiale et ceux de l'analyse supplémentaire. La pente de la courbe de survie de l'analyse supplémentaire se rapportant aux yeux de l'étude a clairement démontré les avantages de l'implant. Le délai précédant la récurrence de l'uvéite dans le groupe ayant reçu l'implant était considérablement plus long que dans celui ayant reçu le traitement courant ($p = 0,0008$).

Lorsque l'efficacité de l'implant était stratifiée en fonction du type de traitement courant au départ (avant le début de l'étude), une efficacité plus importante de l'implant (prévention des récurrences) a été démontrée chez les patients ayant pris des corticostéroïdes seulement au début. Des preuves de l'efficacité de l'implant ont également été observées chez les patients ayant pris des corticostéroïdes et un immunosuppresseur au début, mais la différence n'était pas statistiquement significative. À cause du nombre limité de patients prenant des corticostéroïdes et deux immunosuppresseurs au début, aucune conclusion n'a pu être tirée concernant ce sous-groupe.

Lorsque le nombre de récurrences pendant la période de prétraitement de 52 semaines était comparé avec celui de la période post-traitement de deux (2) ans, on constatait une différence statistiquement significative en faveur des yeux ayant reçu l'implant ($p = 0,0140$) comparativement aux yeux ayant reçu le traitement courant. L'acuité visuelle s'est maintenue dans le groupe ayant reçu le traitement courant et dans celui ayant reçu l'implant pendant la durée de l'étude. Les différences n'étaient pas statistiquement significatives ($p = 0,655$).

BLP 415-001

Le principal critère d'évaluation de l'étude BLP 415-001 consistait en une comparaison des taux de récurrences entre la période pré-implantation et la semaine 34, la première année, la deuxième année et la troisième année post-implantation; les récurrences ont été imputées (présumées) à ces moments quand un sujet ne consultait pas son médecin dans les 10 semaines suivant les visites prévues.

Pour les deux groupes de dose combinés, les taux de récurrences de l'uvéite dans les yeux étudiés avaient diminué, passant de 59,7 % (166/278) pendant la période d'un an avant l'implantation à 32,7 % (91/278) à trois (3) ans post-implantation, d'après les données observées seulement ($p < 0,0001$) ou à 40,7 % (113/278) d'après les données imputées ($p < 0,0001$)]. Dans le groupe ayant reçu l'implant de 0,59 mg, les taux de récurrences de l'uvéite dans les yeux étudiés, un (1) an avant et trois (3) ans après l'implantation, étaient de 61,8 % et de 20,0 %,

respectivement, d'après les données observées seulement (de 30,0 % selon les données imputées à trois [3] ans). Les différences entre les données observées et les données imputées étaient statistiquement significatives ($p < 0,0001$). Dans le groupe ayant reçu l'implant de 2,1 mg, les taux de récurrences de l'uvéïte dans les yeux étudiés, un (1) an avant l'implantation et trois (3) ans après l'implantation, étaient de 58,3 % et de 41,1 %, respectivement, d'après les données observées ($p = 0,0006$) (de 47,6 % d'après les données imputées à trois [3] ans [$p = 0,0314$]). Dans les deux groupes de dose combinés, les taux de récurrences de l'uvéïte dans les yeux controlatéraux ont augmenté, passant de 25,5 % (70/275) un an avant l'implantation à 57,1 % (157/275) trois ans après l'implantation, d'après les données d'observation seulement ($p < 0,0001$); ce taux était de 63,3 % (174/275) d'après les données imputées ($p < 0,0001$). On a observé un recours moindre au traitement à action générale et aux injections périoculaires (dans les yeux étudiés) pour maîtriser l'uvéïte lors de la visite post-implantation à trois (3) ans, comparativement à la visite de sélection ($p < 0,0001$ pour chaque groupe de dose et pour les deux groupes de dose combinés). La variation moyenne de l'acuité visuelle des yeux ayant reçu l'implant par rapport au début était statistiquement non significative dans les deux groupes de dose. En moyenne, les réductions du champ visuel étaient légères, inférieures à 2 dB, mais elles étaient statistiquement significatives dans les yeux ayant reçu l'implant et dans les yeux controlatéraux ($p < 0,005$).

En ce qui concerne les yeux étudiés dans les deux groupes de dose combinés, 56,8 % (54/95) des yeux ont présenté une réduction de la surface de l'œdème maculaire cystoïde entre le début et trois (3) ans après l'implantation, comparativement à 24,2 % (23/95) des yeux controlatéraux ($p < 0,0001$). Une analyse de la variation de la surface moyenne de l'œdème maculaire cystoïde entre le début et chaque visite post-implantation a révélé que dans le groupe ayant reçu l'implant de 0,59 mg, la surface moyenne de l'œdème maculaire cystoïde avait continué à diminuer jusqu'à la 34^e semaine post-implantation et était demeurée relativement constante par la suite.

Conclusion

Les deux études de base BLP 415-002 et BLP 415-001 ont toutes deux confirmé que l'implant RETISERT^{MC} était très efficace dans la maîtrise de l'inflammation secondaire à l'uvéïte d'origine non infectieuse affectant le segment postérieur de l'œil.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

Un total de 16 implants libérant 0,5 µg/jour de médicament et de 16 implants libérant 0,1 µg/jour de médicament ont été mis en place dans le vitré de l'œil droit de lapins NZW, 14 jours après l'injection sous-cutanée de l'antigène tuberculine. Les animaux témoins ($n = 14$) ont reçu des implants vides. Un observateur notait en insu la néovascularisation cornéenne, la présence d'une concentration accrue de cellules inflammatoires dans la chambre antérieure (CA) de l'œil, la congestion de l'iris et l'opacité du vitré aux jours 1 à 7, 9, 16 et 21 après l'induction de l'uvéïte. Les animaux ont été sacrifiés les jours 6 et 9 afin de compter le nombre de globules blancs aqueux et de mesurer les taux de protéines. La fonction rétinienne a été évaluée par électrorétinographie. Les sections histologiques des yeux éviscérés ont été étudiées au microscope photonique.

D'après les critères cliniques, les yeux traités étaient significativement moins enflammés que les yeux non traités. La présence d'une concentration accrue de cellules inflammatoires dans la chambre antérieure et l'opacité vitrénne avaient été significativement réduites ($p \leq 0,02$) dans les deux groupes ayant reçu l'implant médicamenteux par rapport aux animaux témoins. Dans l'ensemble, l'inflammation a été davantage supprimée avec l'implant de 0,5 µg/jour qu'avec celui de 0,1 µg/jour, mais aucune différence significative n'a été constatée entre les implants de 0,1 et de 0,5 µg/jour. Par rapport aux yeux témoins, les yeux traités présentaient une diminution de la numération des globules blancs aqueux et de la concentration des protéines, ainsi qu'un grade inflammatoire inférieur à l'examen histopathologique, mais ces différences n'étaient pas statistiquement significatives. Il a été conclu que l'implant intravitréen contenant de l'acétonide de fluocinolone supprimait l'inflammation oculaire dans un modèle de lapin atteint d'uvéïte grave (Mruthyunjaya, 2006).

Innocuité pharmacologique

Aucune expérience précise sur l'innocuité pharmacologique des implants intravitréens n'a été réalisée. Bien que certains effets pharmaceutiques secondaires oculaires locaux aient été observés, on ne s'attend pas à observer des effets pharmacologiques secondaires généraux étant donné que les taux généraux d'acétonide de fluocinolone provenant de l'implant sont négligeables.

Pharmacocinétique-distribution

Dans une étude d'un an, 24 lapins ont reçu un implant intravitréen de 0,59 mg. D'après la quantité d'acétonide de fluocinolone demeurant dans les implants intravitréens après le retrait, le taux de libération *in vivo* a indirectement été estimé à 0,76 µg/jour.

TOXICOLOGIE

Des études toxicologiques ont principalement porté sur des implants intravitréens contenant 0,59, 2,1 et 6 mg d'acétonide de fluocinolone.

Des études sur le lapin et le chien ont été menées à l'aide d'implants intravitréens afin d'évaluer l'absorption oculaire et générale, ainsi que l'innocuité de l'acétonide de fluocinolone libéré par l'implant. Ces études ont principalement porté sur des implants intravitréens contenant 0,59, 2,1 et 6 mg d'acétonide de fluocinolone. En résumé, les implants intravitréens d'acétonide de fluocinolone ont été bien tolérés chez le lapin, alors que davantage de résultats significativement anormaux ont été obtenus chez le chien.

Dans l'ensemble, les résultats des études chez le lapin ont indiqué que l'implant a été bien toléré. Cependant, dans une étude d'une année menée auprès de lapins croisés NZ black/satin, les tests d'électrorétinographie ont révélé une faible amplitude de l'onde b sans changement des temps de latence. Ces changements n'étaient toutefois pas constants, et nous ne savons pas bien s'ils étaient liés aux implants d'acétonide de fluocinolone.

Une étude d'une année a été menée auprès de 54 chiens beagle, dont 36 ont reçu des implants intravitréens d'acétonide de fluocinolone (0,59 mg, 2,1 mg ou 6,0 mg) dans un œil et 18 ont reçu un implant vide ou aucun implant du tout. Parmi les résultats obtenus, notons :

- Onze chiens ont présenté des lésions oculaires graves associées à une inflammation oculaire. Nous ne savons pas bien si l'inflammation oculaire était une complication post-chirurgicale en soi ou si elle était due aux implants d'acétonide de fluocinolone.
- Les opacités cornéennes ont été interprétées comme spécifiques des espèces canines et non pertinentes pour l'humain.
- Une augmentation de l'incidence des cataractes aurait pu être due à l'acétonide de fluocinolone ou au contact mécanique entre l'implant et la surface postérieure du cristallin.
- Résultats concernant les glandes surrénales (changement microvasculaire ou atrophie corticale). Nous ne savons pas bien si ces résultats étaient liés à l'acétonide de fluocinolone ou aux corticostéroïdes administrés par d'autres voies (onguent/gouttes oculaires, voie générale).

Des effets toxiques généraux significatifs, liés à l'implant d'acétonide de fluocinolone, n'ont pas été observés chez les deux espèces. Certains changements histopathologiques, généralement minimes à légers, ont été observés dans le foie, les glandes surrénales et le thymus de chiens. Cependant, les interventions chirurgicales ayant permis l'insertion des implants dans l'œil des chiens ont nécessité l'administration de corticostéroïdes topiques et généraux pour maîtriser l'inflammation. La cause exacte des effets histopathologiques ne peut être établie, mais il semble probable que ceux-ci aient été causés par l'utilisation concomitante de corticostéroïdes thérapeutiques à long terme. Des résultats similaires n'ont pas été observés chez le lapin, lesquels n'ont pas nécessité de traitement additionnel par corticostéroïdes.

Toxicité d'une dose unique

Après sa mise en place, l'implant est conçu pour rester dans le vitré pendant une longue période. Les études de toxicité sur les implants portaient donc sur l'exposition à long terme. Ces études ont démontré que les implants d'acétonide de fluocinolone mis en place n'ont pas causé d'effets toxiques aigus.

La toxicité aiguë de l'implant intravitréen en tant que dispositif médical a été évaluée après l'injection intrapéritonéale/intraveineuse d'extraits d'implant à des souris, ainsi qu'après l'injection intraveineuse d'extraits d'implant à des lapins. Ces études ont démontré que les extraits d'implant n'ont pas causé de toxicité générale.

Toxicité sur la reproduction

Aucune étude adéquate de reproduction chez l'animal n'a été menée sur l'acétonide de fluocinolone. Les corticostéroïdes sont généralement tératogènes chez les animaux de laboratoire lorsqu'ils sont administrés par voie générale, à raison de posologies relativement faibles. Lorsque l'acétonide de fluocinolone a été administré par voie sous-cutanée à raison de 0,13 mg/kg/jour (environ 10 000 fois la dose clinique quotidienne obtenue avec RETISERT^{MC}), pendant les jours 6 à 18 de gestation des lapines, des avortements ont été provoqués à la fin de la troisième semaine et au début de la quatrième semaine de gestation (Kilhström et Lundberg, 1987). Lorsque l'acétonide de fluocinolone a été administré par voie sous-cutanée à des rats et à des lapins pendant la gestation, à raison d'une dose toxique maternelle de 50 µg/kg/jour (environ 4 000 fois la dose clinique de RETISERT^{MC}), des avortements et des malformations ont été observés chez quelques fœtus ayant survécu (Casilli *et al.*, 1977).

L'acétonide de fluocinolone pourrait être tératogène à raison de doses dépassant de beaucoup la dose clinique, tout en considérant que le taux de libération du médicament de l'implant ou à son absorption négligeable, voire nulle, par voie générale. Cet effet est considéré comme un effet de classe des glucocorticostéroïdes. Aucune preuve d'effets toxiques sur les organes reproducteurs n'a été observée dans les études d'une année menées chez des chiens et des lapins.

Des études à long terme chez l'animal ont été effectuées sur RETISERT^{MC} afin d'évaluer l'effet de l'acétonide de fluocinolone sur la fertilité.

Génotoxicité

La batterie habituelle d'études *in vitro* et *in vivo* de génotoxicité a été effectuée avec l'acétonide de fluocinolone d'après les directives de ICH.

L'acétonide de fluocinolone n'a démontré aucun potentiel mutagène lors des tests *in vitro* (test Ames et test du lymphome murin) et *in vivo* (test du micronoyau). D'après la plupart des données publiées, l'acétonide de fluocinolone était non cancérigène et inhibiteur de la synthèse d'ADN, ainsi que de la promotion des tumeurs. Étant donné l'absence d'effets toxiques soupçonnés dans les études à long terme sur l'implant, le potentiel mutagène négatif et l'exposition multisystémique négligeable résultant de l'implant intravitréen, d'autres études sur le potentiel cancérigène de l'acétonide de fluocinolone ne semblaient pas justifiées. Les données non cliniques ne révèlent aucun danger précis pour l'humain d'après les études classiques de génotoxicité.

Le potentiel génotoxique de l'implant RETISERT^{MC} vide a été évalué dans des études de biocompatibilité précises. Ces études s'inscrivaient dans l'ensemble des tests de biocompatibilité. Les trois études (*in vitro* et *in vivo*) ont démontré que les extraits d'implant RETISERT^{MC} ne présentaient pas de risque de mutagénicité.

Carcinogénicité

Aucune étude à long terme chez l'animal n'a été effectuée pour évaluer le potentiel cancérigène de RETISERT^{MC}.

Aucune preuve de lésions prénéoplasiques ou hyperplasiques n'a été observée lors des études de toxicité d'une (1) année menées auprès de chiens et de lapins ayant reçu l'implant. Il ne s'est produit aucune réaction oculaire locale pertinente ou autre réponse physiopathologique à l'acétonide de fluocinolone longtemps après la mise en place de l'implant.

La majorité des études sur le potentiel cancérigène de l'acétonide de fluocinolone démontrent que celui-ci inhibe les tumeurs induites par des substances chimiques, en plus d'être un inhibiteur de la formation d'adjuvants provoquée par la co-administration de promoteurs tumoraux. Deux études publiées ont toutefois révélé un certain effet stimulateur des tumeurs lié au fluocinolone (Fukao *et al.*, 1988; Woodworth *et al.*, 1986).

Toxicité topique

Les études à long terme sur l'implant intravitréen ont démontré une bonne tolérance locale de la totalité de l'implant contenant un médicament.

Nous savons qu'une dose suffisante de corticostéroïdes diminue les processus réparateurs tissulaires (Schimmer et Parker, 2001; Martindale's Extra Pharmacopoeia, 1996b), mais aucun signe nuisible de cette activité n'a été observé pendant les tests de toxicité.

Immunotoxicité

Aucune étude d'immunotoxicité n'a été menée sur RETISERT^{MC}.

Il est prévu que l'acétonide de fluocinolone produise les mêmes effets que les autres corticostéroïdes sur le système immunitaire (Martindale's Extra Pharmacopoeia, 1996b; Schimmer et Parker, 2001).

Le risque possible d'effet immunotoxique (suppression de la réponse de l'hôte) ne peut pas être exclu, en particulier dans l'œil recevant l'implant, et devrait être étudié au moment de prescrire RETISERT^{MC} (voir la section « Mises en garde et précautions »).

Biocompatibilité

Un ensemble complet d'expériences classiques a été réalisé pour évaluer la tolérance locale, la cytotoxicité, le risque de sensibilisation et la génotoxicité des implants RETISERT^{MC} ne contenant pas d'acétonide de fluocinolone.

Le dispositif a été soumis à un test du risque hémolytique et de cytotoxicité d'extraits de sel, d'huile ou de DMSO, ainsi que des plastiques solides entrant en contact avec des cultures cellulaires; des tests approfondis de génotoxicité ont été réalisés *in vitro* et *in vivo*. On a également étudié le potentiel sensibilisant, la pyrogénicité des extraits, le potentiel irritant musculaire et l'effet sur la réparation tissulaire après l'implantation *in vivo*.

En général, les extraits et le dispositif en soi ne se sont pas révélés nuisibles lors de ces tests. Le dispositif vide et les extraits aqueux, et parfois huileux, ont produit de légers effets cytotoxiques/cytostatistiques lors de certaines études, mais pas dans toutes; ces effets étaient toutefois généralement compris dans la limite d'acceptabilité d'USP 26/NF 21 (2003). On n'a constaté aucune preuve d'un risque de lésion tissulaire ou d'effet irritant, de sensibilisation, de pyrogénicité, d'hémolyse ou de génotoxicité à un degré inacceptable.

RÉFÉRENCES :

1. Abelson MB, Butrus S. Corticosteroids in ophthalmic practice. dans Albert DM, Jakobiec FA (réd.), Principles and Practice of Ophthalmology. 2^e éd. Philadelphie : WB Saunders; 2000;25:258-67.
2. Casilli L, Sauro M, Birashi LM, *et al.* Toxicological studies on halopredone acetate. *Arzneimittelforschung* 1977;27:2102-8.
3. Dollery CT (réd.), Dexamethasone, p. 47-52; Fluocinolone acetonide (topical), p. 93-96; Fluocinomide (topical), p. 96-99; Triamcinolone, p. 165-168. dans *Therapeutic Drugs*, 2e éd. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1999.
4. Fukao K, Tanimoto Y, Kayata Y, *et al.* Effects of fluocinolone acetonide on mouse skin sterol metabolism and two-stage carcinogenesis. *Carcinogenesis* 1988;9:1661-4.
5. Kihlström I, Lundberg C. Teratogenicity study of the new glucocorticosteroid budesonide in rabbits. *Arzneimittelforschung* 1987;37:43-6.
6. Lowder, CY. Vitreous Band Formation and the Sustained-Release, Intravitreal Fluocinolone (Retisert) Implant. *Arch Ophthalmol.* 2007;125:836-838
7. Marnett LJ, Ji C. Modulation of oxidant formation in mouse skin *in vivo* by tumor-promoting phorbol esters. *Cancer Res* 1994;54:1886s-9s.
8. Martindale's Extra Pharmacopoeia 31e éd., Corticosteroids. Ed Reynolds JEF, Pharmaceutical Press, London, 1996b;1017-1036.
9. Martindale's Extra Pharmacopoeia 31e éd, Dexamethasone. Ed Reynold JEF, Pharmaceutical Press, London, 1996c;1042-1045.
10. Mruthyunjaya P, Khalatbari D, Yang P. Efficacy of low-release-rate fluocinolone acetonide intravitreal implants to treat experimental uveitis. *Arch Ophthalmol.* 2006;124:1012-1018
11. Physicians Desk Reference, Triamcinolone Acetonide (Azmacort Inhalation Aerosol). Vol. 57, 2003a, Montvale, NJ: Thomson PDR.
12. Schimmer BP, Parker KL. Adrenocorticotrophic hormone; adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. Dans : Hardman JG, Limbird LE, eds. *The pharmacological basis of therapeutics*, 10e éd. New York; McGraw Hill;2001:60.
13. Schwarz JA, Viaje A, Slaga TJ. Fluocinolone acetonide: a potent inhibitor of mouse skin tumor promotion and epidermal DNA synthesis. *Chem Biol Interact* 1977;17:331-47.

14. Woodworth BA, Scribner JD, Scribner NK. Enhancement of beta-propiolactone tumorigenesis in mouse skin by pretreatment with the anti-inflammatory steroid fluocinolone acetonide. *Cancer Lett* 1986;31:293-7.
15. Wyatt EL, Sutter SH, Drake LA. Dermatological pharmacology. Dans Hardman JG, Limbird LE, (éd.), *The pharmacological basis of therapeutics*, 10^e éd. New York: McGraw Hill; 2001;25:1795-1818.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

PrRETISERT^{MC} Acétonide de fluocinolone

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 RETISERT^{MC} et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne pas tous les renseignements au sujet de RETISERT^{MC}. 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

RETISERT^{MC} est utilisé pour le traitement d'une maladie inflammatoire rare appelée « uvéite postérieure non infectieuse » qui affecte l'arrière de l'œil.

Les effets de ce médicament

RETISERT^{MC} est la marque de commerce d'un médicament qui appartient à la classe des corticostéroïdes, qui sont utilisés pour calmer les inflammations. On croit que RETISERT^{MC} diminue l'inflammation de l'œil en bloquant la production des substances qui causent l'inflammation.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce produit

RETISERT^{MC} ne doit pas être utilisé si vous présentez :

- une infection bactérienne de l'œil;
- une infection virale de l'œil;
- une maladie fongique de l'œil;
- une allergie ou une hypersensibilité avérée ou soupçonnée à l'un des ingrédients de RETISERT^{MC} ou à d'autres corticostéroïdes (voir la liste des ingrédients non médicinaux).

L'ingrédient médicinal

RETISERT^{MC} est un petit implant stérile qui contient un ingrédient actif : l'acétonide de fluocinolone. L'acétonide de fluocinolone appartient au groupe de médicaments appelés « corticostéroïdes ». Les corticostéroïdes servent à diminuer l'inflammation.

Les ingrédients non médicinaux importants

- Stéarate de magnésium
- Cellulose microcristalline
- Alcool polyvinylique
- Élastomère de silicone
- Adhésif de silicone

Les formes posologiques

Implant intravitréen de 0,59 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT de recevoir l'implant RETISERT^{MC}, consultez votre médecin ou votre pharmacien si :

- vous souffrez d'une infection mycobactérienne;
- vous souffrez d'une maladie fongique de l'œil;
- vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir. Si vous tombez enceinte après l'insertion de l'implant RETISERT^{MC} dans l'œil, veuillez en aviser votre médecin qui pourra décider si l'implant RETISERT^{MC} doit être retiré;
- vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter. Votre médecin vous fera savoir si vous devez cesser ou pouvez continuer d'allaiter après l'implantation de RETISERT^{MC} dans l'œil;
- vous présentez une hypersensibilité connue à l'un des ingrédients de RETISERT^{MC} ou à d'autres corticostéroïdes;
- vous avez récemment subi une chirurgie de l'œil ou d'autre chirurgie de l'œil sont prévues.

Veillez aviser votre médecin si vous prenez ou avez récemment pris d'autres médicaments, en particulier d'autres corticostéroïdes, y compris des médicaments en vente libre. Ces médicaments pourraient nuire à votre état pendant la chirurgie. Votre médecin vous prescrira des gouttes à utiliser après l'opération. Avant d'utiliser tout produit oculaire, vous devez consulter votre médecin.

Votre médecin vous dira ce que vous pouvez manger et boire au moment de l'implantation chirurgicale de RETISERT^{MC}. À la fin de l'opération, vous pourrez boire et manger normalement.

Après l'opération, il est possible que vous ayez une vision trouble pendant un maximum de quatre semaines. Ne conduisez pas et ne faites pas fonctionner de machinerie avant de retrouver votre vision normale. Si vous avez des préoccupations au sujet de votre vision, veuillez demander à votre médecin pour obtenir un examen de vos yeux. Avisez toujours votre médecin que vous avez reçu l'implant RETISERT^{MC} dans l'œil, car l'implant sera visible à l'examen.

Communiquez avec votre médecin en cas d'infection oculaire ou si l'état de votre œil s'aggrave.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les interactions médicamenteuses avec ce produit n'ont pas été étudiées et ne devraient pas l'être prochainement.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle

Un médecin d'un hôpital procédera à l'implantation de RETISERT^{MC} dans l'œil en faisant une petite incision (coupure) dans la sclérotique (partie blanche de l'œil).

Chaque implant RETISERT^{MC} contient 0,59 mg d'acétonide de fluocinolone. Vous ne sentirez pas la présence de RETISERT^{MC} après son implantation dans l'œil. La substance active est

lentement libérée par l'implant dans l'œil pendant environ trois (3) ans. Votre médecin décidera si vous avez besoin de recevoir un autre implant RETISERT^{MC} après environ trois (3) ans. Vous devrez attendre un mois avant de ressentir les bienfaits de RETISERT^{MC}.

Surdosage

Étant donné la nature du produit (implantation chirurgicale par un médecin), un surdosage est très peu susceptible de se produire.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tout médicament, RETISERT^{MC} peut causer, chez certaines personnes, des effets secondaires. Comme dans le cas de toute intervention chirurgicale, celle-ci comporte un risque. Si des effets secondaires s'aggravent ou si vous remarquez des effets secondaires n'apparaissant pas dans le présent dépliant, veuillez en parler à votre médecin ou à votre pharmacien.

Si vous présentez un des effets secondaires suivants, vous devez communiquer avec votre médecin. Plus d'un (1) patient sur (10) dix pourrait présenter les effets secondaires suivants à la suite du traitement par RETISERT^{MC} :

- une augmentation de la pression à l'intérieur de l'œil avec ou sans glaucome – étant donné que vous ne pourrez pas la ressentir, il est important de passer régulièrement un examen oculaire chez votre médecin;
- une vision trouble à la suite de l'opération;
- une cataracte (obscurcissement du cristallin de l'œil); votre médecin doit régulièrement examiner vos yeux pour vérifier s'il y a formation d'une cataracte; le traitement de la cataracte nécessite une intervention chirurgicale;
- une vision trouble liée à la formation d'une cataracte;
- une douleur à l'œil après l'opération;
- l'apparition de corps flottants dans l'œil.

Les autres effets secondaires pouvant toucher plus d'un (1) patient sur (10) dix comprennent :

- un saignement dans l'œil – si cela se produit, consultez immédiatement votre médecin;
- une enflure des paupières;
- une augmentation de la production de larmes;
- une irritation de l'œil (picotements, sensation d'avoir quelque chose dans l'œil);
- une photophobie (douleur dans l'œil à la suite de l'exposition à une lumière forte);
- un écoulement nasal ou une toux;
- une sensation d'être malade ou le fait d'être malade;
- des maux de tête ou des étourdissements.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si vous présentez tout effet indésirable inattendu, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

RETISERT^{MC} est conservé à l'hôpital en attendant d'être implanté

dans l'œil. Il doit être conservé dans son emballage original à une température comprise entre 15 et 25 °C en attendant l'intervention chirurgicale.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada, par l'intermédiaire du programme Canada Vigilance, recueille des renseignements sur les effets inattendus et graves des médicaments. Si vous croyez que vous avez une réaction inattendue ou grave à ce médicament, vous pouvez en faire mention à Canada Vigilance :

Au numéro sans frais : 1-866-234-2345

Au numéro de télécopieur sans frais : 1-866-678-6789

En ligne : www.healthcanada.gc.ca/medeffect

Par courriel : CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca

Par la poste :

Bureau national de Canada Vigilance

Bureau de l'information sur l'innocuité et l'efficacité des produits de santé commercialisés

Direction des produits de santé commercialisés

**Direction générale des produits de santé et des aliments
Santé Canada**

Tunney's Pasture, IA 0701C

Ottawa (Ontario) K1A 0K9

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements liés à la prise en charge d'un effet secondaire, veuillez communiquer avec votre médecin avant d'en aviser Canada Vigilance. Le programme Canada Vigilance n'offre pas de conseils de nature médicale.

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

Vous pouvez vous procurer ce document et la monographie complète du produit préparée pour les professionnels de la santé en communiquant avec Bausch & Lomb, aux numéros suivants :
1-800-686-7720 (anglais)
1-800-686-0002 (français)

Ce dépliant a été préparé par Bausch & Lomb.
Dernière révision : 12 mars 2013

Brevet : CA 2367092 2007