

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

P_rDUREZOL^{MD}

Émulsion ophtalmique de difluprédnate
0,05 % p/v

Norme reconnue

Corticostéroïde topique

Novartis Pharma Canada inc.
700, rue Saint-Hubert, bureau 100
Montréal (Québec)
H2Y 0C1
www.novartis.ca

Date de révision :
19 juillet 2018

Version Novartis:
31 juillet 2023

N° de contrôle de soumission : 215431

DUREZOL est une marque déposée.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	8
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	14
SURDOSAGE.....	15
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	15
CONSERVATION ET STABILITÉ	17
INSTRUCTIONS DE MANIPULATION SPÉCIALES	17
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET PRÉSENTATION	17
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	18
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	18
ÉTUDES CLINIQUES	19
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	25
MICROBIOLOGIE.....	33
TOXICOLOGIE.....	33
RÉFÉRENCES.....	38
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES CONSOMMATEURS	41

P_rDUREZOL^{MD}
Émulsion ophtalmique de difluprédnate
0,05 % p/v

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique / concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement pertinents
Ophtalmique (topique)	Émulsion/ 0,05 % p/v	Agent de conservation : Acide sorbique <i>Pour une liste complète, se reporter à la section « Formes posologique, composition et présentation ».</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

L'émulsion ophtalmique DUREZOL^{MD} (difluprédnate) est indiquée pour :

- le traitement de l'inflammation et de la douleur associée à l'inflammation postopératoire après une opération de cataracte
- le traitement de l'uvéite antérieure endogène.

Personnes âgées :

Aucune différence globale d'innocuité ou d'efficacité n'a été observée entre les patients âgés et les adultes plus jeunes.

Enfants (0 à 3 ans) :

Inflammation postopératoire après une opération de cataracte :

L'émulsion ophtalmique DUREZOL a été étudiée chez 39 enfants âgés de 28 jours à 3 ans présentant une inflammation après une opération de cataracte. Le profil d'innocuité de l'émulsion ophtalmique DUREZOL administré quatre fois par jour pendant 14 jours s'est révélé acceptable chez ces enfants (voir la section « RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Inflammation et douleur oculaires postopératoires »). L'efficacité de l'émulsion ophtalmique DUREZOL contre l'inflammation après une opération de cataracte n'a pas été établie chez les enfants.

Uvéite antérieure endogène :

Ni l'innocuité ni l'efficacité de l'émulsion ophtalmique DUREZOL n'ont été étudiées chez les enfants ayant une uvéite antérieure endogène.

CONTRE-INDICATIONS

L'émulsion ophtalmique DUREZOL (difluprédnate) est contre-indiquée chez les patients ayant :

- Une hypersensibilité au médicament ou à tout ingrédient de la formulation, à tout composant du contenant. Pour une liste complète, voir la section « Formes posologiques, composition et présentation ».
- Une hypersensibilité à d'autres corticostéroïdes
- Une infection soupçonnée ou confirmée de l'œil : maladies virales de la cornée et de la conjonctive, y compris la kératite herpétique épithéliale dendritique (kératite dendritique), la vaccine et la varicelle; infections bactériennes aiguës non traitées; infections mycobactériennes de l'œil et maladies fongiques des structures oculaires.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Renseignements généraux

L'émulsion ophtalmique DUREZOL (difluprédnate) est un corticostéroïde anti-inflammatoire topique stérile pour l'utilisation ophtalmique. L'émulsion ophtalmique DUREZOL n'est pas indiquée pour l'administration intra-oculaire.

L'utilisation prolongée des corticostéroïdes ophtalmiques peut se traduire par la formation d'une cataracte et/ou d'un glaucome; la pression intra-oculaire doit donc être surveillée étroitement. L'utilisation de stéroïdes après une opération de cataracte peut retarder la cicatrisation des plaies. Ne pas utiliser de corticostéroïde en cas d'infection oculaire (voir la section « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Ophtalmologie »).

Le difluprédnate n'a pas été étudié chez les femmes enceintes ou allaitantes, mais s'est montré tératogène chez l'animal. Ne pas utiliser l'émulsion ophtalmique DUREZOL chez les femmes enceintes ou allaitantes à moins que les avantages pour la mère ne l'emportent nettement sur le risque pour le fœtus ou l'enfant au sein. (Voir la section « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières »).

Ne pas instiller l'émulsion ophtalmique DUREZOL dans les yeux en présence de lentilles cornéennes (voir la section « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Ophtalmologie »).

Ophtalmologie

Augmentation de la pression intra-oculaire (PIO) :

L'usage prolongé de corticostéroïdes peut déclencher un glaucome avec lésion du nerf optique, baisse de l'acuité visuelle et anomalie des champs de vision. Surveiller régulièrement la pression intra-oculaire (PIO) dès le début du traitement par l'émulsion ophtalmique DUREZOL. Cela est particulièrement important chez les enfants, car le risque d'hypertension oculaire induite par les corticostéroïdes peut être plus grand chez les enfants et peut se produire plus tôt que chez les adultes. L'émulsion ophtalmique DUREZOL n'est pas approuvée pour l'utilisation en pédiatrie. Le risque d'augmentation de PIO et/ou de la formation de cataracte dues aux corticostéroïdes est accentué chez les patients prédisposés (p. ex., les diabétiques).

Ne pas utiliser de corticostéroïde en présence d'un glaucome ou d'une hypertension oculaire (PIO \geq 24 mm Hg) ou en cas d'antécédents de hausse de PIO provoquée par des stéroïdes, à moins que cela ne soit absolument nécessaire et sous surveillance ophtalmologique étroite. Faire preuve de prudence et limiter le plus possible la durée du traitement par l'émulsion ophtalmique DUREZOL (habituellement 14 jours au maximum, avec réduction progressive déterminée par l'ophtalmologiste traitant)

Cataractes :

L'utilisation de corticostéroïdes peut amener la formation d'une cataracte sous-capsulaire postérieure.

Retard de cicatrisation :

L'utilisation de stéroïdes après une opération de cataracte peut retarder la guérison et augmenter l'incidence de formation d'une bulle. On sait aussi que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) topiques ralentissent la cicatrisation des plaies. L'utilisation concomitante d'AINS topiques et de stéroïdes topiques peut augmenter le potentiel de problèmes de cicatrisation.

On a observé, lors de maladies causant un amincissement de la cornée ou de la sclérotique, des cas de perforation due à l'utilisation de stéroïdes topiques. L'ordonnance initiale et le renouvellement d'ordonnance au-delà de 14 jours ne devraient être rédigés par le médecin qu'après un examen du patient sous grossissement, par exemple au biomicroscope, et un test à la fluorescéine si c'est approprié.

Infections bactériennes :

L'utilisation prolongée de corticostéroïdes peut supprimer la réponse de l'hôte et augmenter ainsi le risque d'infection oculaire secondaire. Dans les cas d'affections purulentes aiguës, les stéroïdes peuvent masquer une infection ou accentuer une infection existante. Si les signes et symptômes ne s'améliorent pas après 2 jours, il convient de réévaluer le patient.

Infections virales :

L'utilisation d'un corticostéroïde chez des patients ayant des antécédents d'infection à herpès simplex exige la plus grande prudence. Les stéroïdes oculaires peuvent prolonger le cours et exacerber la sévérité de bon nombre d'infections virales oculaires (y compris les infections à herpès simplex).

Infections fongiques :

Les infections fongiques de la cornée sont particulièrement susceptibles de se développer lors des applications locales de stéroïde de longue durée. Une invasion fongique doit être envisagée dans tous les cas d'ulcération cornéenne persistante si un stéroïde est ou a été utilisé. Procéder à une culture fongique le cas échéant.

Lentilles cornéennes :

Ne pas instiller l'émulsion ophtalmique DUREZOL pendant le port de lentilles cornéennes. Enlever les lentilles cornéennes avant d'administrer l'émulsion ophtalmique DUREZOL. L'agent de conservation de DUREZOL peut être absorbé dans les lentilles cornéennes souples. On peut remettre les lentilles 10 minutes environ après l'administration de l'émulsion ophtalmique DUREZOL.

Activités carcinogène et mutagène

On n'a relevé aucun signe de génotoxicité lors des tests pertinents *in vitro* et *in vivo* chez l'animal (Voir la section « TOXICOLOGIE, Génotoxicité »). Aucune étude n'a été menée concernant l'activité carcinogène du difluprédnate.

Système neurologique

Il peut se produire des perturbations et une suppression de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHS) en cas d'exposition générale aux corticostéroïdes. Toutefois, étant donné le niveau très faible de l'exposition générale au difluprédnate lorsque l'émulsion ophtalmique DUREZOL est utilisée conformément aux directives, il est improbable, mais possible, que ces effets se produisent. (Voir la section « Système endocrinien et métabolisme », « ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE ».)

Système endocrinien et métabolisme

Chez les patients prédisposés, notamment les enfants et les patients recevant des inhibiteurs de la CYP3A4 (p. ex. le ritonavir ou le cobicistat), des événements indésirables liés à l'utilisation de corticostéroïdes à action générale, tels que le syndrome de Cushing et l'inhibition de la fonction surrénalienne, peuvent se produire après une utilisation intensive ou continue de corticostéroïdes ophtalmiques durant une période prolongée. Dans ces cas, le traitement ne devrait pas être cessé brutalement, mais diminué graduellement.

Interaction avec les inhibiteurs de la CYP3A4

L'administration concomitante de DUREZOL et d'inhibiteurs de la CYP3A4 peut entraîner une hausse des concentrations plasmatiques de corticostéroïdes et ainsi augmenter le risque d'événements indésirables généraux. (Voir la section « INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES ».) Par conséquent, il faut éviter d'employer DUREZOL et des inhibiteurs de la CYP3A4 en même temps, sauf si les avantages sont supérieurs aux risques accrus. Il convient de surveiller étroitement l'apparition d'événements indésirables liés à l'utilisation de corticostéroïdes à action générale.

Les glucocorticoïdes, surtout en cas d'exposition générale, diminuent l'activité hypoglycémique de l'insuline et des hypoglycémiantes oraux, de sorte qu'il peut être nécessaire de changer la dose des médicaments antidiabétiques. À forte dose, les glucocorticoïdes abaissent aussi la réponse à la somatotrophine. Les minéralocorticoïdes aux doses habituelles et certains glucocorticoïdes à fortes doses causent une hypokaliémie et peuvent amplifier les effets hypokaliémiques des thiazidiques et des diurétiques de l'anse. En association avec l'amphotéricine B, ils peuvent aussi causer de l'hypokaliémie. Les glucocorticoïdes semblent accentuer les effets ulcérogènes des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Ils diminuent la concentration plasmatique des salicylates et l'arrêt des stéroïdes peut provoquer un salicylisme. Les glucocorticoïdes peuvent augmenter ou diminuer les effets des anticoagulants induisant une thrombopénie. Les œstrogènes, le phénobarbital, la phénytoïne et la rifampine augmentent la clairance métabolique des stéroïdes surrénaliens, d'où la nécessité d'ajuster la dose. Cependant, étant donné l'exposition générale très faible au difluprédnate lors de l'utilisation de l'émulsion ophtalmique DUREZOL conformément aux instructions, ces effets possibles sont improbables. (Voir la section « ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE ».)

Système immunitaire

Le difluprédnate a diminué le nombre des cellules formant des plaques d'hémolyse (c.-à-d., des cellules formant des anticorps) dans la rate de souris ICR après administration sous-cutanée. Le cortisol et ses analogues synthétiques sont capables de prévenir ou de supprimer le développement local de la chaleur, de la rougeur, de l'œdème et de la sensibilité qui caractérisent l'inflammation. Au niveau

microscopique, ils inhibent non seulement les phénomènes initiaux du processus inflammatoire (œdème, dépôt de fibrine, dilatation capillaire, migration des leucocytes dans la zone enflammée et activité phagocytaire), mais aussi les manifestations ultérieures, comme la prolifération capillaire, la prolifération des fibroblastes, le dépôt de collagène, et, plus tard encore, la cicatrisation.

Fonction sexuelle/reproduction

L'émulsion ophtalmique DUREZOL n'a pas été étudiée chez l'humain. Le difluprédnate a réduit légèrement la motilité spontanée des spécimens d'utérus isolés de rates gravides et non gravides aux concentrations de 10^{-4} et de 10^{-3} g/mL, mais non à la concentration de 10^{-5} g/mL. (Voir la section « TOXICOLOGIE ».)

Le difluprédnate s'est montré embryotoxique et tératogène chez l'animal. (Voir la section « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières - Femmes enceintes » et la section « TOXICOLOGIE ».)

Conduite et utilisation de machines

L'émulsion ophtalmique DUREZOL peut causer temporairement une vision trouble ou d'autres perturbations visuelles, qui peuvent affecter la capacité à conduire une automobile ou à utiliser des machines. Il faut avertir le patient que, si sa vision se trouble après l'instillation du médicament, il doit attendre qu'elle redevienne normale avant de conduire une automobile ou d'utiliser des machines.

Populations particulières

Femmes enceintes :

On a montré que le difluprédnate s'accompagne d'anomalies embryotoxiques (diminution du poids corporel et retard dans l'ossification des embryons) et tératogènes (fente palatine et anomalies du squelette) lorsqu'on l'administre par voie sous-cutanée à des lapines à la dose de 10 mcg/kg/jour. La dose sans effet observable (DSEO) pour ces anomalies était de 1 mcg/kg/jour. Après l'administration par voie sous-cutanée d'une dose de 100 mcg/kg/jour à des rates, on a noté une baisse des poids fœtaux et un retard dans l'ossification, ainsi que des effets sur le gain de poids chez les femelles gravides.

L'émulsion ophtalmique DUREZOL est administrée par voie topique avec une absorption générale minimum. Les concentrations sanguines de difluprédnate n'ont pas été mesurées lors des études de reproduction chez l'animal. Le difluprédnate n'a pas été étudié chez la femme enceinte et on ne peut donc écarter la possibilité d'effets nuisibles. L'émulsion ophtalmique DUREZOL ne devrait donc être utilisée chez la femme enceinte que si les avantages pour la mère l'emportent clairement sur les risques pour l'embryon ou le fœtus.

Femmes allaitantes :

On ignore si le difluprédnate est excrété dans le lait maternel après l'administration de l'émulsion ophtalmique DUREZOL. Un grand nombre de médicaments sont excrétés dans le lait maternel et il convient donc d'être prudent. Les corticostéroïdes administrés par voie générale se retrouvent dans le lait maternel et pourraient supprimer la croissance de l'enfant, gêner la production de corticostéroïdes endogènes ou causer d'autres effets perturbateurs. Il faut donc faire preuve de prudence quand on administre l'émulsion ophtalmique DUREZOL à une femme allaitante.

Enfants (28 jours à 3 ans) :

Inflammation postopératoire après une opération de cataracte :

L'émulsion ophtalmique DUREZOL a été étudiée chez 39 enfants âgés de 28 jours à 3 ans, présentant une inflammation après une opération de cataracte. Le profil d'innocuité de l'émulsion ophtalmique DUREZOL administrée 4 fois/jour pendant 14 jours a été considéré acceptable (voir la section « RÉACTIONS INDÉSIRABLES - Inflammation et douleur oculaires postopératoires »).

Le risque d'hypertension oculaire déclenchée par les corticostéroïdes peut être plus important chez les enfants et se manifester plus tôt que chez l'adulte (Voir la section « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Ophtalmologie »).

Uvéite antérieure endogène:

L'innocuité et l'efficacité de l'émulsion ophtalmique DUREZOL n'ont pas été étudiées chez les enfants présentant une uvéite antérieure endogène.

Personnes âgées :

Aucune différence globale d'innocuité ou d'efficacité n'a été observée entre les personnes âgées et les adultes plus jeunes.

Patients prédisposés (p. ex., diabétiques) :

Le risque de PIO élevée et/ou de formation de cataractes induites par les corticostéroïdes est augmenté chez les patients prédisposés (Voir la section « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Ophtalmologie »).

Surveillance et tests de laboratoire

La pression intra-oculaire devrait être surveillée régulièrement dès le début du traitement par l'émulsion ophtalmique DUREZOL. Pour des détails concernant la surveillance des patients après une opération chirurgicale, reportez-vous aux sections « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Ophtalmologie » et « RÉACTIONS INDÉSIRABLES ».

RÉACTIONS INDÉSIRABLES**Aperçu des réactions indésirables au médicament**

Parmi les événements indésirables (EI) oculaires qui caractérisent généralement les stéroïdes ophtalmiques, on peut compter : pression intra-oculaire (PIO) élevée, qui peut être associée à une lésion du nerf optique, kératite ponctuée, baisse de l'acuité visuelle et anomalie du champ visuel, formation d'une cataracte sous-capsulaire postérieure, infection oculaire secondaire ou réactivation d'infection oculaire dues à des pathogènes, dont l'herpès simplex virus, cicatrisation tardive des plaies, effets cornéens et perforation du globe oculaire en un point d'amincissement de la cornée ou de la sclérotique.

Réactions indésirables au médicament pendant les études cliniques

Les études cliniques étant menées dans des conditions très précises, les taux de réactions indésirables observés au cours de ces études ne correspondent pas nécessairement à ceux observés dans la pratique. On ne doit pas les comparer aux taux observés lors d'études cliniques portant sur d'autres médicaments. Les renseignements sur les réactions indésirables observées lors des études cliniques sont utiles pour identifier les événements indésirables liés au médicament et pour obtenir des taux approximatifs.

Globalement, 541 patients au total ont été exposés à l'émulsion ophtalmique DUREZOL (difluprédnate) dans le cadre de 5 études de l'uvéite (dont deux études pivots : C-10-034 et 001), et 6 études d'opérations post-cataracte (dont deux études pivots : 002a et 002b). De ces patients, 39 ont participé à une étude pédiatrique (C-10 -004) de l'inflammation après une opération de cataracte. Lors des études susmentionnées, les patients recevaient l'émulsion ophtalmique DUREZOL quatre fois par jour pendant 14 jours au moins, suivis d'une réduction progressive de dose (p. ex., le médecin divisait par deux le nombre des doses quotidiennes à chaque étape, en se basant sur son jugement).

Inflammation postopératoire après une opération de cataracte

Deux études pivots identiques, randomisées, à double insu, contrôlées par placebo, de l'émulsion ophtalmique DUREZOL et de son véhicule, portaient sur 219 sujets présentant une inflammation oculaire après une opération de cataracte. Les patients n'avaient aucun antécédent de glaucome, d'hypertension oculaire, d'augmentation de la PIO liée à des stéroïdes, ni d'abrasion/ d'ulcération cornéenne. Leur PIO était < 24 mm Hg le jour 1 suivant l'opération (études 002a et 002b). Les patients ont reçu 1 goutte de l'émulsion ophtalmique DUREZOL ou de placebo 2 ou 4 fois/jour pendant 14 jours, suivis de 14 jours supplémentaires pour la réduction progressive de la dose. Le pourcentage de patients qui ont terminé l'étude était de 90 % environ dans les groupes de l'émulsion ophtalmique DUREZOL et de 56 % environ dans le groupe placebo. Le retrait de l'étude pour manque d'efficacité était plus fréquent dans le groupe placebo (40 %) que dans le groupe de l'émulsion ophtalmique DUREZOL 4 fois/jour (3%) ou 2 fois/jour (8 %).

Les réactions oculaires indésirables le plus fréquemment signalées comprenaient : œdème cornéen et conjonctival, hyperémie ciliaire et conjonctivale, douleur oculaire, photophobie, opacification de la capsule postérieure, cellules dans la chambre antérieure, protéines dans la chambre antérieure et blépharite. Voir le Tableau 1 ci-dessous pour les taux d'événements indésirables.

Les réactions indésirables non oculaires qui se sont produites chez 2 % au moins des patients des groupes de traitement de l'émulsion ophtalmique DUREZOL (études 002a et 002b groupées) comprenaient les maux de tête et la diarrhée.

Tableau 1: Événements indésirables (EI, liés ou non au médicament) se produisant chez ≥ 2 % des patients des groupes de traitement par l'émulsion ophtalmique DUREZOL (études 002a et 002b groupées, population du paramètre d'innocuité)

	DUREZOL 2 fois/jour N = 111	DUREZOL 4 fois/jour N = 107	Placebo N = 220
Sujets avec 1 EI au moins (oculaire et non-oculaire)	66 (59,5%)	62 (57,9%)	182 (82,7%)
Troubles congénitaux, familiaux et génétiques	1 (0,9%)	0	6 (2,7%)
Dystrophie cornéenne	1 (0,9%)	0	6 (2,7%)
Troubles oculaires (tous les EI oculaires)	64 (57,7%)	55 (51,4%)	178 (80,9%)
Opacification de la capsule postérieure	17 (15,3%)	12 (11,2%)	32 (14,5%)
Hyperémie conjonctivale	11 (9,9%)	16 (15,0%)	76 (34,5%)
Kératite ponctuée	8 (7,2%)	6 (5,6%)	8 (3,6%)
Douleur oculaire	12 (10,8%)	5 (4,7%)	44 (20,0%)
Photophobie	11 (9,9%)	10 (9,3%)	45 (20,5%)
Œdème cornéen	12 (10,8%)	5 (4,7%)	56 (25,5%)
Hyperémie ciliaire	6 (5,4%)	10 (9,3%)	62 (28,2%)
Œdème conjonctival	7 (6,3%)	5 (4,7%)	27 (12,3%)
Acuité visuelle réduite	6 (5,4%)	2 (1,9%)	37 (16,87%)
Cellules dans la chambre antérieure	5 (4,5%)	4 (3,7%)	40 (18,2%)
Inflammation de l'œil	3 (2,7%)	5 (4,7%)	17 (7,7%)
Flotteurs dans le vitré	3 (2,7%)	5 (4,7%)	5 (2,3%)
Iritis	5 (4,5%)	2 (1,9%)	3 (1,4%)
Sensation de corps étrangers	3 (2,7%)	2 (1,9%)	16 (7,3%)
Détachement du vitré	3 (2,7%)	1 (0,9%)	4 (1,8%)
PIO accrue (comme EI)*	3 (2,7%)	2 (1,9%)	2 (0,9%)
Hémorragie conjonctivale	2 (1,8%)	1 (0,9%)	0 (0,0%)
Protéines dans la chambre antérieure	3 (2,7%)	1 (0,9%)	31 (14,1%)
Œdème maculaire	1 (0,9%)	2 (1,9%)	5 (2,3%)
Blépharite	1 (0,9%)	2 (1,9%)	12 (5,5%)
Trichiasis	0	2 (1,9%)	6 (2,7%)
Dépôts cornéens	0	0	5 (2,3%)
Œdème des paupières	0	0	5 (2,3%)

*: Voir la section ci-dessous pour les cas d'augmentation de la PIO.

Tableau 2: Patients dont la PIO augmente depuis la base (études 002a et 002b groupées)

Seuils de PIO	Temps approximatif	DUREZOL 2 fois/jour (N = 111)	DUREZOL 4 fois/jour (N = 107)	Placebo (N = 220)
Augmentation de PIO ≥ 5 mm Hg	Jour 8	11(10,0%)	13(12,1%)	10(4,6%)
	Jour 15	12(10,9%)	13(12,1%)	11(5,0%)
	Jour 29	11(10,0%)	14(13,1%)	9(4,1%)
	Visite 6 - contrôle	6/110 (5,5%)	9/101 (8,9%)	13/211 (6,2%)
Augmentation de PIO ≥ 8 mm Hg	Jour 8	6(5,5%)	4(3,7%)	3(1,4%)
	Jour 15	3(2,7%)	8(7,5%)	1(0,5%)
	Jour 29	2(1,8%)	6(5,6%)	2(0,9%)
	Visite 6 - contrôle	1/110 (0,9%)	1/101 (1,0%)	4/211 (1,9%)
Augmentation de PIO ≥ 10 mm Hg	Jour 8	2(1,8%)	2(1,9%)	1(0,5%)
	Jour 15	1(0,9%)	2(1,9%)	1(0,5%)
	Jour 29	1(0,9%)	2(1,9%)	1(0,5%)
	Visite 6 - contrôle	0/110	1/101 (1,0%)	0/211

Étude C-10-004

Dans cette étude randomisée à contrôle actif, l'émulsion ophtalmique DUREZOL 4 fois/jour a été administrée à 39 patients en pédiatrie âgés de 28 jours à 3 ans pendant 14 jours (suivis d'une réduction progressive de la dose). Globalement, le profil des événements indésirables n'était pas significativement différent de celui de la suspension ophtalmique à 1 % d'acétate de prednisolone administré aux témoins (N = 40). Toutefois, il y a eu un cas d'œdème cornéen et deux cas d'augmentation de la PIO, considérés comme reliés à l'émulsion ophtalmique DUREZOL, dont un grave (augmentation de +17 mm Hg de la PIO, qui a atteint 30 mm Hg).

Uvéite antérieure endogène

Deux études cliniques randomisées, à double insu, contrôlées (études C10-034 et 001) sont la principale source de données pour l'indication. Au total, 200 sujets présentant une uvéite antérieure endogène légère à modérée ont participé à ces études. Sur ce nombre, 106 ont été exposés à l'émulsion ophtalmique DUREZOL et 94 à la suspension ophtalmique d'acétate de prednisolone à 1%. Les sujets ont été exposés au médicament de l'étude pendant une période de 14 jours, suivie d'une autre période de 14 jours de réduction progressive de la dose, et enfin de 14 autres jours de contrôle. Les réactions indésirables très fréquentes (≥ 10 %) chez les sujets exposés à l'émulsion ophtalmique DUREZOL étaient la kératite ponctuée et l'augmentation de la PIO. La kératite ponctuée était légère à modérée et était considérée comme non reliée au médicament de l'étude selon les investigateurs. La PIO devrait être surveillée et traitée durant le traitement. Aucun sujet n'a été retiré des études du fait de ces deux EI (voir le Tableau 3).

Tableau 3: Événements indésirables (EI, reliés ou non reliés) avec des taux de 2 % ou plus, se produisant dans l'œil de l'étude des sujets de l'un ou l'autre groupe de traitement (Population d'innocuité – études pivots groupées)

Classe d'organes Terme privilégié	Nombre de sujets signalant des EI (% des sujets à risque)	
	DUREZOL 2 fois/jour (N = 106)	Prednisolone (N = 94)
Sujets signalant un EI	49 (46,2%)	37 (39,4%)
Troubles congénitaux, familiaux et génétiques	1 (0,9%)	2 (2,1%)
Dystrophie cornéenne	1 (0,9%)	2 (2,1%)
Troubles oculaires	44 (41,5%)	33 (35,1%)
Kératite ponctuée	11 (10,4%)	5 (5,3%)
Uvéite	7 (6,6%)	4 (4,3%)
Hyperhémie conjonctivale	6 (5,7%)	7 (7,4%)
Irritation de l'œil	6 (5,7%)	1 (1,1%)
Douleur oculaire	6 (5,7%)	3 (3,2%)
Hyperhémie limbique	6 (5,7%)	5 (5,3%)
Vision trouble	6 (5,7%)	3 (3,2%)
Protéines dans la chambre antérieure	4 (3,8%)	1 (1,1%)
Sécheresse oculaire	4 (3,8%)	0
Photophobie	4 (3,8%)	3 (3,2%)
Acuité visuelle réduite	4 (3,8%)	4 (4,3%)
Inflammation de la chambre antérieure	3 (2,8%)	4 (4,3%)
Œdème cornéen	3 (2,8%)	0
Iridocyclite	3 (2,8%)	2 (2,1%)
Iritis	3 (2,8%)	3 (3,2%)
Cellules dans la chambre antérieure	1 (0,9%)	3 (3,2%)
Dépôts cornéens	1 (0,9%)	3 (3,2%)
Hyperhémie oculaire	1 (0,9%)	3 (3,2%)
Flotteurs dans le vitré	1 (0,9%)	2 (2,1%)
Photopsie	0	2 (2,1%)
Sclérite	0	2 (2,1%)
Infections et infestations	2 (1,9%)	1 (1,1%)
Investigations	11 (10,4%)	6 (6,4%)
Pression intra-oculaire accrue	11 (10,4%)	6 (6,4%)
Augmentation cliniquement significative de la PIO*	12 (11,3%)	8 (8,5%)

EI : Événement indésirable, N : nombre de sujets dans la population d'innocuité.

À chaque niveau de synthèse, les sujets signalant plus d'un événement n'étaient comptés qu'une fois.

Dans la classe d'organes, les termes privilégiés sont présentés par incidence descendante dans le groupe de traitement par le difluprédnate.

Les EI étaient codés en utilisant MedDRA version 10.

* Une augmentation de PIO significative en clinique était définie comme une valeur observée ≥ 21 mm Hg, ce qui représente aussi un changement par rapport à la valeur de base de 10 mm Hg au moins.

Réactions indésirables au médicament moins fréquentes durant les études cliniques (< 5 %)

Inflammation après une opération de cataracte

Lors des études pivots, les événements indésirables oculaires se produisant chez < 2 % des sujets traités par l'émulsion ophtalmique DUREZOL 4 fois/jour comprenaient deux cas (1,9 %) chacun de : contraction de la capsule antérieure, œdème maculaire, blépharite, larmoiement accru, trichiasis et uvéite.

Lors des études de soutien, les EI le plus fréquemment signalés étaient l'augmentation de la PIO et la kératite ponctuée.

Sur les 300 patients traités par l'émulsion ophtalmique DUREZOL 4 fois/jour, huit sujets (2,7 %) avaient eu un EI grave chacun. Les adhérences de l'iris, la maculopathie, le décollement de la rétine étaient considérées comme sans lien avec le traitement; un seul cas d'adhérence de l'iris a été considéré comme pouvant être relié à l'émulsion ophtalmique DUREZOL. Les quatre autres événements étaient non oculaires et non liés au traitement.

Uvéite antérieure endogène

Des EI graves (EIG) ont été constatés chez 3 (2,8 %) sujets lors des études pivots : rétinite nécrosante, hypertension et douleurs thoraciques (non cardiaques). Lors des études complémentaires de l'uvéite, des EIG ont été signalés chez 2 (2,1 %) des sujets : rétinite nécrosante et mono-arthrite. Aucun des événements n'a été considéré comme relié au médicament de l'étude par les investigateurs.

Résultats hématologiques anormaux

Trois résultats anormaux ont été signalés chez trois sujets : un cas de réduction de la numération plaquettaire réversible, 8 jours après la fin des administrations. Un cas de numération leucocytaire élevée et un cas de leucocytémie élevée atteignant le grade 1 (aussi avec fièvre).

Résultats de chimie clinique anormaux

L'étude de chimie clinique menée dans quelques-unes des études complémentaires a révélé les résultats anormaux suivants : un cas d'aspartate transaminase [AST] et d'alanine transaminase [ALT] élevées, un cas de glycémie élevée et un cas d'AST, d'ALT et de gamma glutamyl transpéptidase [γ -GTP] élevées.

Réactions indésirables observées après commercialisation

Au cours d'une période post-commercialisation de plus de quatre ans, plus de 1,5 million d'unités de l'émulsion ophtalmique DUREZOL ont été vendues et plus de 2,6 millions d'unités de l'émulsion ophtalmique DUREZOL ont été distribuées aux États-Unis. Pendant ce temps, il n'y a eu aucun événement individuel pouvant indiquer l'existence d'un problème global avec le produit et aucun enjeux ni aucune tendance n'ont été identifiés qui pourraient révéler une préoccupation jusqu'ici inconnue. Les événements indésirables le plus fréquemment signalés sont : irritation ou douleur oculaire, maux de tête, augmentation de la PIO et vision trouble.

Les EI graves signalés comprenaient : augmentation de la PIO, érosion conjonctivale, sensation de corps étrangers, perforation cornéenne, cataracte sous-capsulaire, trouble de l'iris, iritis, vision trouble, baisse de l'acuité visuelle et inefficacité du médicament, effet rebond, excision oculaire et utilisation hors étiquette.

Autres EI signalés : étourdissements, kératite ulcéreuse, dépigmentation cutanée et augmentation de la fréquence cardiaque.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Aucune étude d'interaction spécifique n'a été faite avec l'émulsion ophtalmique DUREZOL (difluprédnate).

On sait que les corticostéroïdes ophtalmiques et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) utilisés par voie topique ont pour effet de ralentir ou de retarder la cicatrisation. L'utilisation concomitante des stéroïdes des AINS topiques peut augmenter le potentiel de problèmes de cicatrisation (voir la section « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Ophtalmologie »).

La prise concomitante de DUREZOL et d'un inhibiteur de la CYP3A4, y compris le ritonavir et le cobicistat, peut accroître l'exposition systémique au difluprédnate et ainsi augmenter le risque d'événements indésirables généraux, tels que le syndrome de Cushing et l'inhibition de la fonction surrénalienne. Il est déconseillé d'employer ces deux médicaments en même temps, sauf si les avantages sont supérieurs au risque accru d'événements indésirables généraux des corticostéroïdes; dans ce cas, le patient devrait faire l'objet d'une surveillance de tels événements indésirables.

L'agent de conservation de l'émulsion ophtalmique DUREZOL, l'acide sorbique, peut interagir avec les lentilles cornéennes souples. L'émulsion ophtalmique DUREZOL ne devrait pas être instillée durant le port des lentilles cornéennes (Voir la section « POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Administration »).

Aucune interaction, qu'il s'agisse d'interaction entre médicaments, avec la nourriture, avec des herbes médicinales, avec les tests de laboratoire ou avec le style de vie, n'a été étudiée.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Dose recommandée et ajustement de dose

Inflammation après une opération de cataracte

Instiller une goutte dans le sac conjonctival de l'œil affecté 4 fois par jour, en commençant 24 heures après l'opération et en continuant pendant les 2 premières semaines de la période postopératoire, puis réduire progressivement la dose selon les instructions du médecin traitant basées sur la réponse clinique.

Uvéite antérieure endogène

Instiller une goutte dans le sac conjonctival de l'œil affecté 4 fois par jour pendant 14 jours, suivis d'une réduction progressive de la dose basée sur la réponse clinique.

Dose oubliée

Si une dose a été oubliée, la prendre le plus tôt possible après s'en être aperçu ou continuer de prendre le médicament selon l'horaire d'administration prévu. Ne pas prendre de double dose.

Administration

Pour éviter de contaminer le compte-gouttes et l'émulsion, on doit veiller à ne pas toucher les paupières, le pourtour de l'œil et les autres surfaces avec l'extrémité du compte-gouttes. Ne pas utiliser l'émulsion ophtalmique DUREZOL (difluprédnate) si la bouteille est fendue ou endommagé de quelque manière que ce soit.

Si une douleur se développe ou si la rougeur, les démangeaisons ou l'inflammation s'accroissent, conseiller au patient de consulter un médecin.

Il est déconseillé d'utiliser la même bouteille pour les deux yeux dans le cas des gouttes oculaires topiques utilisées en chirurgie oculaire.

L'émulsion ophtalmique DUREZOL ne devrait pas être instillée pendant le port de lentilles cornéennes. Enlever les lentilles cornéennes avant d'administrer l'émulsion ophtalmique DUREZOL. L'agent de conservation de l'émulsion ophtalmique DUREZOL, l'acide sorbique, peut être absorbé par les lentilles cornéennes souples. Les lentilles peuvent être remises 10 minutes après l'administration de l'émulsion ophtalmique DUREZOL.

SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été signalé. Il n'existe pas d'antidote spécifique pour un surdosage par l'émulsion ophtalmique DUREZOL (difluprédnate). Il est improbable qu'un surdosage topique puisse s'accompagner de toxicité.

Contactez le centre antipoison régional si on soupçonne un surdosage.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action et pharmacodynamie

Les corticostéroïdes inhibent la réponse inflammatoire à une variété d'agents déclencheurs et peuvent retarder ou ralentir la cicatrisation. Ils inhibent l'œdème, le dépôt de fibrine, la dilatation capillaire, la migration des leucocytes, la prolifération capillaire, la prolifération des fibroblastes, le dépôt de collagène et la formation de cicatrice associés à l'inflammation. Il n'y a pas d'explication généralement acceptée concernant le mécanisme d'action des corticostéroïdes oculaires. Toutefois, on pense que les corticostéroïdes agissent par l'induction de protéines inhibant la phospholipase A2, appelées collectivement lipocortines. Il est postulé que ces protéines contrôlent la biosynthèse de médiateurs puissants de l'inflammation, comme les prostaglandines et les leucotriènes, en inhibant la libération de leur précurseur commun, l'acide arachidonique. L'acide arachidonique est libéré des phospholipides membranaires par la phospholipase A2.

Pharmacocinétique

Le difluprédnate (DFBA, 6 α ,9-difluoro-11 β ,17,21,-trihydroxypregn-1,4-diène-3,20-dione 21-acétate 17-butyrate) passe par une désacétylation *in vivo* en 6 α ,9-difluoroprednisolone 17-butyrate (DFB), un métabolite actif du difluprédnate.

Les études de pharmacocinétique clinique du difluprédnate après l'instillation oculaire répétée de 2 gouttes de difluprédnate (0,01 % ou 0,05 %) quatre fois par jour pendant 7 jours montrent que la concentration sanguine de DFB est inférieure au seuil de quantification (50 ng/mL) à tous les points de mesure pour tous les sujets, ce qui indique une absorption générale limitée du difluprédnate après instillation oculaire de l'émulsion ophtalmique DUREZOL (difluprédnate).

Il est établi que la fixation du difluprédnate radiomarqué aux protéines sériques humaines est de 73 % *in vitro*.

Populations et conditions particulières

Enfants : l'émulsion ophtalmique DUREZOL a été évaluée au cours d'une étude multicentrique à double insu, à contrôle actif, d'une durée de 3 mois, chez 79 patients de pédiatrie âgés de 28 jours à 3 ans (39 patients sous l'émulsion ophtalmique DUREZOL; 40 sous acétate de prednisolone) pour le traitement d'une inflammation après opération de la cataracte. Voir la section « RÉACTIONS INDÉSIRABLE, Réactions indésirables au médicament pendant les études cliniques. »

Personnes âgées : Aucune différence globale d'innocuité ou d'efficacité n'a été observée entre les personnes âgées et les adultes plus jeunes.

Sexe ou race : Ni l'un ni l'autre n'ont été étudiés pour l'indication anti-inflammatoire après une opération de cataracte.

Pour le traitement de l'uvéite antérieure endogène (non infectieuse), les analyses de sous-groupes ont été menées durant les études C-10-034 et 001 selon le sexe (homme et femme), l'âge (< 65 ans et \geq 65 ans), la race (blanche et non blanche) et la pigmentation de l'iris (clair et sombre) pour le paramètre d'efficacité primaire (nombre observé ou changement de nombre de cellules dans la CA le jour 14 par rapport à la base) en se fondant sur la population per protocole (PP), avec dernière observation reportée (LOCF).

Dans les études C-10-034 et 001, aucune différence significative n'a été observée entre l'émulsion ophtalmique DUREZOL et la suspension ophtalmique d'acétate de prednisolone à 1 % dans les divers sous-groupes au point de mesure primaire, le jour 14.

Insuffisance rénale et insuffisance hépatique :

Il n'y a eu aucune étude spécifique chez des patients présentant une insuffisance rénale ou une insuffisance hépatique

Polymorphisme génétique : Aucune donnée n'est disponible

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver entre 15 et 25° C (59 et 77° F). Ne pas congeler le produit. Le protéger de la lumière. Laisser les bouteilles non utilisées dans leurs boîtes protectrices.

INSTRUCTIONS DE MANIPULATION SPÉCIALES

Aucune.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET PRÉSENTATION

L'émulsion ophtalmique DUREZOL (difluprédnate) est une émulsion ophtalmique topique, aqueuse, stérile, présentée dans une boîte contenant une bouteille de plastique opaque avec compte-gouttes calibré et capuchon rose, dans le format suivant :

5 mL d'émulsion dans une bouteille de 8 mL.

Chaque mL contient : SUBSTANCE ACTIVE : 0,5 mg de difluprédnate (0,05 %); INGRÉDIENTS INACTIFS : acide borique, huile de ricin, glycérine, acétate de sodium, édétate de sodium, hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH), polysorbate 80 et eau pour injection. L'émulsion est essentiellement isotonique, avec une tonicité de 304 à 411 mOsm/kg. AGENT DE CONSERVATION : acide sorbique à 0,1 %.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

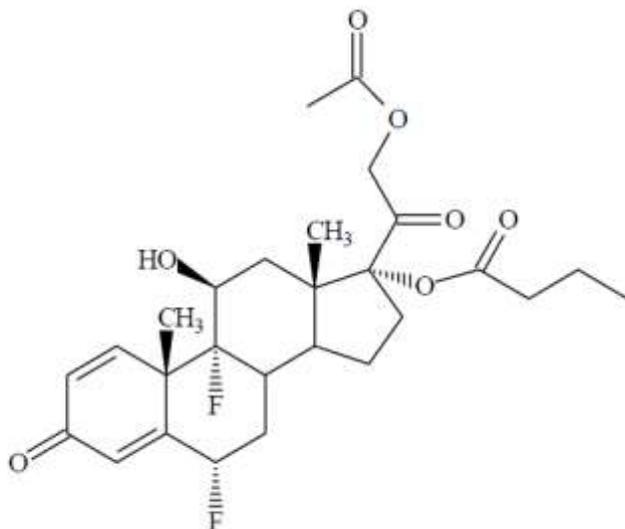
Substance active

Nom commun : difluprédnate

Nom chimique : 6 α ,9-difluoro-11 β ,17,21-trihydroxyprégna-1,4-diène-3,20-dione 21-acétate 17-butyraté.

Formule et masse moléculaires : C₂₇H₃₄F₂O₇; 508,56

Formule structurelle :



Propriétés physico-chimiques : Très soluble dans l'acétonitrile et dans le chloroforme; soluble dans le méthanol, l'éthanol et le dioxane; légèrement soluble dans l'éther; pratiquement insoluble dans l'eau.

Température de fusion: Entre 186° C et 196° C

ÉTUDES CLINIQUES

Données démographiques et conception des études

Au total, deux études pivots de l'uvéite antérieure endogène et deux études pivots postopératoires de cataracte ont contribué notablement à établir l'efficacité de l'émulsion ophtalmique DUREZOL^{MD} (difluprédnate) pour ces deux indications.

Tableau 4: Études cliniques pivots de l'efficacité et de l'innocuité

ID de l'étude/ N° du protocole.	Conception de l'étude – Population	Instillation topique du médicament	Patients dans chaque traitement	Durée du traitement
Indication : Uvéite antérieure endogène (non infectieuse)				
C-10-034	Randomisée, à double insu, groupes parallèles et contrôle actif	DUREZOL : 1 goutte 4 fois/jour PF 1 goutte 8 fois/jour 14 jours à pleine dose + 14 jours de réduction progressive	Population ITT : 110 sujets Durezol : 57 PF : 53 Population PP : Durezol : 46 PF : 47	Jusqu'à 14 jours (période d'étude), avec 14 jours de plus pour la réduction progressive
001	Randomisée, à double insu, groupes parallèles et contrôle actif	DUREZOL : 1 goutte 4 fois/jour PF 1 goutte 8 fois/jour 14 jours à pleine dose + 14 jours de réduction progressive	Population ITT : 90 sujets Durezol : 50 PF : 40 Population PP : Durezol : 48 PF : 39	Jusqu'à 14 jours (période d'étude), avec 14 jours de plus pour la réduction progressive
Indication : Inflammation oculaire postopératoire				
002a	Randomisée, à double insu, groupes parallèles et contrôlée par placebo	DUREZOL: 1 goutte 2 fois/jour 1 goutte 4 fois/jour Placebo: 1 goutte 2 fois/jour 1 goutte 4 fois/jour	219 sujets Durezol 2 fois/jour : 57 4 fois/jour : 55 Placebo : 107	Jusqu'à 14 jours (période d'étude), avec 14 jours de plus pour la réduction progressive
002b	Randomisée, à double insu, groupes parallèles et contrôlée par placebo	DUREZOL : 1 goutte 2 fois/jour 1 goutte 4 fois/jour Placebo: 1 goutte 2 fois/jour 1 goutte 4 fois/jour	219 sujets Durezol 2 fois/jour : 54 4 fois/jour : 52 Placebo : 113	Jusqu'à 14 jours (période d'étude), avec 14 jours de plus pour la réduction progressive

PF : solution ophtalmique d'acétate de prednisolone à 1 %

Inflammation postopératoire :

Deux études pivots randomisées, à double insu, contrôlées par placebo de l'émulsion ophtalmique DUREZOL et de son véhicule ont porté sur 219 sujets présentant une inflammation oculaire à la suite d'une opération de cataracte (nombre de cellules dans la chambre antérieure ≥ 11). Les patients n'avaient pas d'antécédent de glaucome, d'hypertension oculaire, d'augmentation de la PIO liée aux stéroïdes ni d'abrasion/ulcération cornéenne et leur PIO était < 24 mm Hg le jour 1 après l'opération (études 002a et 002b). Les patients ont reçu 1 goutte, 2 fois/jour ou 4 fois/jour, de l'émulsion ophtalmique DUREZOL ou du placebo (en commençant le lendemain de l'opération) pendant 14 jours, suivis de 14 jours au maximum de réduction progressive de dose.

Le paramètre d'efficacité principal était la proportion des patients dont le nombre de cellules dans la chambre antérieure (CA) = 0. Le paramètre secondaire principal était la proportion des patients sans douleur/inconfort. Comme le montre le tableau ci-dessous, l'émulsion ophtalmique DUREZOL administré 4 fois/jour était supérieur au placebo pour éliminer les cellules de la chambre antérieure et pour réduire la douleur/l'inconfort à partir du jour 8.

Tableau 5: Données démographiques et caractéristiques à la base (études pivots groupées 002a et 002b, population ITT)

Paramètre	Données démographiques	DUREZOL 4 fois/jour (N = 107)	Placebo (N = 220)
Sexe (n, %)	Féminin	60 (56,1 %)	121 (55,0 %)
Âge (ans)	Moyenne (E-T)	68,2 (11,21)	69,5 (10,63)
	Médiane (plage)	70,0 (24–87)	71,0 (32–96)
Race (n)	Blanche	95 (88,8 %)	196 (89,1 %)
	Afro-américaine	11 (10,3 %)	14 (6,4 %)
	Autochtone américain ou asiatique	0	4 (1,8 %)
Couleur d'iris (n)	Bleu	31 (29,0 %)	71 (32,3 %)
	Brun	43 (40,2 %)	83 (37,7 %)
	Vert	10 (9,3 %)	19 (8,6 %)
	Noisette	18 (16,8 %)	37 (16,8 %)
	Gris	2 (1,9 %)	7 (3,2 %)
	Inconnue	3 (2,8 %)	3 (1,4 %)
Opération	Cataracte	104 (97,2 %)	216 (98,2 %)
	Autre*	3 (2,8 %)	4 (1,8 %)

* Autres opérations : Phacoémulsification Kelman (n = 2), extraction de cataracte extra capsulaire (n = 1), Aqualase (n = 1), vitrectomie (n = 5), iridoplastie (n = 1), modification de plaie (n = 1)

**Tableau 6 : Résumé global des résultats d'efficacité
(études pivots groupées 002a et 002b, population ITT avec LOCF)**

Paramètre et temps approximatif	DUREZOL 4 fois/jour (N = 107)	Placebo (N = 220)	Différence⁽¹⁾, valeur p
Cellules en CA = 0			
Jour 08	24 (22,4 %)	17 (7,7 %)	14,7 %, 0,0002
Jour 15	44 (41,1 %)	25 (11,4 %)	29,8 %, <0,0001
Sans douleur/inconfort			
Jour 08	62 (57,9 %)	59 (26,8 %)	31,1 %, <0,0001
Jour 15	67 (62,6 %)	76 (34,5 %)	28,1 %, <0,0001
Cellules en CA = 0 et sans douleur/inconfort			
Day 08	16 (15,0 %)	12 (5,5 %)	9,5 %, 0,0040
Jour 15	34 (31,8 %)	15 (6,8 %)	25,0 %, <0,0001

(1) Différence en % (difluprédnate - placebo, les valeurs positives favorisent le difluprédnate), valeur p (test du chi²) bilatérale; niveau de signification à 0,05).

DUREZOL administré quatre fois par jour

CA : chambre antérieure; N = nombre de sujets dans la population ITT;

LOCF : dernière observation reportée

Uvéite antérieure endogène :

Les études C-10-034 et 001 étaient des études de non-infériorité de phase 3, randomisées, contrôlées, à double insu, à contrôle actif; 200 sujets ayant une uvéite antérieure endogène ont été randomisés, dont 106 ont reçu l'émulsion ophtalmique DUREZOL 4 fois par jour. La population per protocole utilisée dans l'analyse d'efficacité (non-infériorité), comprenait 180 sujets (émulsion ophtalmique DUREZOL : 94 sujets et prednisolone : 86 sujets). Les patients atteints d'une uvéite antérieure endogène faible à moyenne recevaient, soit l'émulsion ophtalmique DUREZOL à 0,05 % 4 fois par jour, soit de l'acétate de prednisolone à 1 % 8 fois par jour pendant 14 jours. Le jour 14 et pendant les 2 semaines suivantes, les sujets ont commencé à réduire progressivement les doses des médicaments de l'étude, en divisant par deux le nombre des doses par jour à chaque étape. À partir du jour 28, tout traitement additionnel était à la discrétion de l'investigateur.

**Tableau 7 : Données démographiques des études pivots groupées
(C-10-034 et 001) en intention de traiter (ITT)**

Paramètres	DUREZOL 4 fois/jour (N = 106)	Prednisolone (N = 94)
Sexe, n(%)		
Masculin	48 (45,3)	40 (42,6)
Féminin	58 (54,7)	54 (57,4)
Âge (ans), n (%)		
< 65 ans	93 (87,7)	78 (83,0)
>= 65 ans	13 (12,3)	16 (17,0)
Moyenne (E-T)	48,2 (15,2)	44,4 (17,1)
Médiane	50,0	45,0
(Min, Max)	(11, 87)	(4, 76)
Race, n (%)		
Blanche	66 (62,3)	65 (69,1)
Noire/Afro-américaine	33 (31,1)	25 (26,6)
Autochtone d'Amérique/d'Alaska	1 (0,9)	
Asiatique	4 (3,8)	1 (1,1)
Autre	2 (1,9)	3 (3,2)
Ethnicité, n(%)		
Hispanique ou latino	7 (6,6)	14 (14,9)
Ni hispanique ni latino	99 (93,4)	80 (85,1)
Couleur d'iris, n(%)		
Bleu	22 (20,8)	16 (17,0)
Brun	61 (57,5)	57 (60,6)
Vert	6 (5,7)	5 (5,3)
Noisette	17 (16,0)	14 (14,9)
Gris		1 (1,1)
Autre		1 (1,1)

Le paramètre d'efficacité primaire était le changement de score des cellules dans la chambre antérieure (CA) de la base au jour 14 entre l'émulsion ophtalmique DUREZOL et la suspension ophtalmique de prednisolone 1 %. Le score de cellules dans la CA était déterminé sur une échelle de 5 unités, allant de 0 (≤ 1 cellule) à 4 (> 50 cellules). La marge de non-infériorité utilisée était de 0,5 unité, par conséquent, la limite supérieure de l'IC à 95 % bilatéral devait être inférieure à 0,5 pour établir la non-infériorité.

Étude C10-034:

Tableau 8 : Changement par rapport à la base du score de cellules dans la chambre antérieure, population per protocole (LOCF)

Visite de l'étude	DUREZOL 4 fois/jour (N = 46)	Prednisolone (N = 47)	Différence estimative, difluprédnate moins prednisolone (LC à 95 %) ^a
Base/jour 0	2,6	2,6	
Changement p/r base			
Jour 3	-1,1	-1,0	-0,02 (-0,38; 0,34)
Jour 7	-1,8	-1,6	-0,18 (-0,44; 0,09)
Jour 14	-2,2	-2,0	-0,22 (-0,53; 0,09)
Jour 21	-2,4	-2,1	-0,29 (-0,57; -0,01)
Jour 28	-2,3	-2,1	-0,20 (-0,49; 0,10)
Jour 35	-2,3	-2,1	-0,21 (-0,53; 0,11)
Jour 42	-2,3	-2,1	-0,12 (-0,45; 0,22)

LC = limites de confiance; LOCF = dernière observation reportée; N = nombre de sujets dans la population per protocole.

^a Estimation de l'analyse de covariance (ANCOVA) avec traitement et lieu d'investigation comme facteurs fixes et score de base comme covariable dans le modèle.

Difluprédnate = émulsion ophtalmique de difluprédnate, 0,05 %

Prednisolone = suspension ophtalmique d'acétate de prednisolone, 1 %

Étude 001 :

**Tableau 9 : Changement p/r à la base du niveau de cellules dans la chambre antérieure
Population per protocole (LOCF)**

Valeur de base et changement p/r à la base du score moyen de cellules dans la CA			
Visite de l'étude	DUREZOL		Différence estimative, difluprédnate moins Pred Forte (LC 95 %) ^a
	4 fois/jour (N = 48)	Pred Forte (N = 39)	
Base/Jour 0	2,5	2,4	-
Jour 3	-0,9	-1,0	0,07 (-0,24; 0,37)
Jour 7	-1,8	-1,7	-0,03 (-0,33; 0,28)
Jour 14	-2,1	-1,9	-0,07 (-0,35; 0,22)
Jour 21	-2,2	-2,0	-0,09 (-0,37; -0,19)
Jour 28	-2,2	-2,1	-0,04 (-0,32; 0,24)
Jour 35	-2,2	-2,0	-0,11 (-0,39; 0,18)
Jour 42	-2,2	-1,9	-0,20 (-0,52; 0,11)

CA = chambre antérieure; LC = limites de confiance; LOCF = dernière observation reportée; N = nombre de sujets dans la population per protocole.

^a Estimation de la différence entre difluprédnate et Pred Forte et test *t* sur la moyenne quadratique minimale ajustée sur la différence sur les changements p/r à la base extraits d'une analyse de covariance (ANCOVA) avec site de traitement et d'investigation comme facteurs fixes et score de base comme covariable dans le modèle.

Source : Tableau 14.2.1.1.1 et annexe 16.2.6.1

Les analyses de sensibilité sur le paramètre d'efficacité primaire étaient basées sur trois approches différentes pour traiter des données manquantes et correspondaient aux résultats originaux : l'analyse des cas disponibles, l'analyse de probabilité et l'analyse d'imputations multiples.

La proportion de sujets dont le nombre de cellules dans la chambre antérieure (CA) était nul (0 cellule) au jour 14 était de 52 % de patients dans les deux études. Au jour 42, les taux sans cellule étaient de 62 % et de 70 % des patients des études 001 et C10-034, respectivement.

La rechute était définie comme une numération dans la CA ≤ 5 le jour 14 remontant à plus de 10 lors de visites ultérieures. Globalement, peu de sujets (7) ont rechuté dans ces études (4 dans le groupe prednisolone et 3 dans le groupe de l'émulsion ophtalmique DUREZOL). Les rechutes dans le groupe de traitement par l'émulsion ophtalmique DUREZOL sont survenues au jour 21 et au jour 42, et dans le groupe prednisolone aux jours 35 et 42, atteignant des niveaux cellulaires similaires (niveaux 2 -3) comme pour les valeurs de base.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamie animale

Pharmacodynamie in vivo

L'effet inhibiteur de l'instillation topique de difluprédnate sur une uvéite expérimentale induite par mélanine/protéine (EMIU) a été examiné chez le rat et on a comparé la différence d'effets entre le difluprédnate 0,05 % et le bétaméthasone 0,1 %. Le difluprédnate exerçait son effet anti-inflammatoire proportionnellement à la concentration; le difluprédnate 0,05 % et le difluprédnate 0,01 %, avaient un effet inhibiteur de l'inflammation supérieur à celui d'une solution saline ($P < 0,01$). Les valeurs maximums montrent que le bétaméthasone 0,1 % supprime l'inflammation mieux que ne le fait la solution saline ($P < 0,05$); que l'efficacité du difluprédnate 0,01 %, est comparable à celle du bétaméthasone 0,1 %, et que le difluprédnate 0,05 % inhibe significativement l'uvéite, mieux que ne le fait le bétaméthasone 0,1 % ($P < 0,01$).

L'effet inhibiteur des émulsions ophtalmiques de difluprédnate sur une uvéite expérimentale a été étudié chez le lapin après l'instillation quatre fois par jour et on a comparé la différence d'effets entre le difluprédnate 0,05 % et le bétaméthasone 0,1 %. Le bétaméthasone 0,1 % avait un effet inhibiteur notablement plus important que celui la solution saline, mais plus faible que celui du difluprédnate 0,05 % ($P < 0,01$). Ces résultats indiquent que 0,05 % est la concentration optimum du difluprédnate 0,05 % pour le traitement de l'uvéite expérimentale chez le lapin.

L'effet inhibiteur des émulsions ophtalmiques de difluprédnate sur le modèle de paracentèse chez le lapin a été étudié et on a évalué la différence des effets de l'inflammation entre le difluprédnate 0,05 % et le bétaméthasone 0,1 %, en comparant leurs ASC respectives. Le tyndall protéique (flare) était maximum avec la solution saline, tandis qu'avec le difluprédnate, sa valeur diminuait à mesure que la concentration de difluprédnate augmentait. Comparé à la solution saline, la faible concentration du difluprédnate 0,002 % n'avait aucun effet significatif sur le tyndall protéique. Toutefois, aux concentrations plus élevées de 0,01 % et de 0,05 %, le difluprédnate réduisait notablement la valeur du tyndall protéique ($P < 0,01$ et $P < 0,001$, respectivement). De plus, le difluprédnate 0,05 % semblait être plus efficace pour réduire l'inflammation que le difluprédnate 0,01 %. La réponse anti-inflammatoire du difluprédnate s'est montrée proportionnelle à la dose. Les ASC du bétaméthasone 0,1 % et du difluprédnate 0,05 %, n'étaient pas notablement différentes. Ce résultat montre que le difluprédnate 0,05 %, est aussi efficace pour supprimer l'inflammation que le bétaméthasone 0,1 %.

Le difluprédnate 0,05 % supprimait l'uvéite de manière proportionnelle à la dose et mieux que le bétaméthasone 0,1 % dans les 3 modèles d'uvéite animale. Le difluprédnate à concentration supérieure ou égale à 0,01 % supprimait l'inflammation postopératoire; c'est le difluprédnate 0,05 % qui exerçait l'effet le plus fort (comparable à celui du bétaméthasone 0,1 %).

On a mesuré chez le lapin l'affinité de liaison aux récepteurs de glucocorticoïdes (GC) des tissus oculaires et du plasma dans l'humeur aqueuse et dans l'iris/corps ciliaire après l'instillation des émulsions ophtalmiques de difluprédnate. On a mesuré la proportionnalité à la dose de la liaison du difluprédnate aux récepteurs et on a comparé les affinités de liaison du difluprédnate et du bétaméthasone aux récepteurs de GC. Le taux de difluprédnate inhibiteur de la liaison aux GC dans l'humeur aqueuse dépendait de la dose. Le difluprédnate 0,05 % montrait l'affinité de liaison aux récepteurs de GC la plus forte à tous les points de mesure ($P < 0,05$). Le temps écoulé jusqu'à l'activité maximum de liaison aux récepteurs de GC (T_{\max}) était de 30 à 60 minutes après l'instillation de chaque dose de difluprédnate, indiquant un transfert rapide du difluprédnate dans la chambre antérieure. L'affinité de liaison du difluprédnate était constante jusqu'à 120 minutes après l'instillation. Le T_{\max} du bétaméthasone 0,1 % étaient de 120 minutes. L'affinité de liaison du difluprédnate 0,05 % était notablement plus forte que celle observée dans les groupes de bétaméthasone 0,1 % à 30 minutes et à 60 minutes après l'instillation ($P < 0,05$).

L'affinité de liaison aux récepteurs de GC dans l'iris/corps ciliaire était notablement plus élevée dans le groupe traité par le difluprédnate 0,05 % que dans ceux traités par le difluprédnate 0,002 % et 0,01 % à tous les points de mesure jusqu'à 120 minutes après l'instillation ($P < 0,05$). À 240 minutes, la différence de liaison aux récepteurs de GC était minimum à toutes les concentrations de difluprédnate. Le T_{\max} du difluprédnate 0,05 % et du bétaméthasone 0,1 %, dans l'iris/corps ciliaire était de 30 et de 120 minutes respectivement. Bien que le bétaméthasone 0,1 % ait une affinité de liaison aux récepteurs de GC similaire à celle observée dans les groupes difluprédnate 0,002 % et 0,01 %, l'affinité inhibitrice des récepteurs de GC pour le bétaméthasone 0,1 % était notablement inférieure à celle du difluprédnate 0,05 % durant les 240 premières minutes suivant l'instillation ($P < 0,05$).

On a examiné l'effet potentiel du difluprédnate sur le poids corporel chez le rat EMIU et on a comparé les différences d'effets entre le difluprédnate 0,05 % et le bétaméthasone 0,1 %, on a mesuré les poids corporels avant l'administration d'antigènes, puis une semaine plus tard.

Bien que le difluprédnate 0,05 % ait supprimé le gain de poids corporel dans cette étude, le résultat n'était pas notablement différent de celui du groupe de la solution saline. Comparé à la solution saline, le bétaméthasone 0,1 % a supprimé notablement le gain de poids corporel chez le rat ($P < 0,01$). De plus, le bétaméthasone 0,1 % avait un effet plus puissant sur la suppression du poids corporel que le difluprédnate 0,05 %.

On a examiné l'effet du difluprédnate sur le poids corporel chez des lapins présentant une uvéite induite par l'albumine de sérum bovin (BIU). On a comparé la différence des effets entre le difluprédnate 0,05 % et le bétaméthasone 0,1 % et on a enregistré les poids corporels les jours 0 (jour précédent l'injection d'antigènes), 7, 14 et 20. Chez le lapin BIU, le difluprédnate 0,05 % et le bétaméthasone 0,1 % ont supprimé le gain de poids de manière similaire. Ces résultats suggèrent que, si on se base sur la puissance relative des 2 médicaments, le difluprédnate pourrait avoir moins d'évènements indésirables que le bétaméthasone en ce qui concerne le gain de poids. Aucune anomalie n'a été observée dans l'état général des lapins avec l'un ou l'autre traitement.

Le difluprédnate n'a eu aucun effet sur l'activité motrice spontanée, sur le test de la tige tournante, sur les convulsions induites par le pentétrazole et sur les convulsions induites par le choc électrique maximum chez la souris; sur la température corporelle chez le rat; ni sur les ondes cérébrales spontanées chez le lapin. Bien que le difluprédnate ait prolongé la durée du sommeil induit par le thiopental et ait semblé exercer un effet protecteur relativement à la mortalité due à la toxicité de la méthamphétamine après administration sous-cutanée de difluprédnate à la dose de 100,0 mg/kg, aucun de ces effets n'a été observé aux doses comprises entre le 10, 0 et 30,0 mg/kg. En comparaison avec les effets anti-inflammatoires observés lors d'études non cliniques (à doses de 10,0 à 100,0 µg/kg administrées par voie sous-cutanée), les effets du difluprédnate sur le système nerveux central (SNC) ont été observés à des doses 1000 à 10 000 fois plus fortes.

On a considéré que le difluprédnate n'avait aucun effet sur la fréquence cardiaque, sur la pression artérielle, sur la respiration ni sur l'électrocardiogramme chez le chien; aucun effet sur l'atrium isolé de cobayes et aucun effet sur la vasoconstriction induite par la noradrénaline chez le rat.

Tableau 10 : Liste sommaire des résultats des tests pharmacologiques d'innocuité du difluprédnate

Élément examiné		Espèce, sexe	Nombre d'animaux	Voie	Dose (mg/kg)	Résultat
Système nerveux central	Symptômes généraux	Souris ICR, M	5	SC	100	Aucun effet autre qu'un effet légèrement diurétique.
	Activité motrice spontanée (cage d'écureuil)	Souris ICR, M	10	SC	100	Aucun effet.
	Test de la tige tournante	Souris ICR, M	8	SC	30, 100	Positif dans 1/8 cas à 100 mg/kg. Aucun effet à 30 mg/kg.
	Accentuation du sommeil	Souris ICR, M	10	SC	1, 10, 100	Allongement du sommeil à 100 mg/kg. Aucun effet à 1 mg/kg ni à 10 mg/kg.
	Convulsions causées par le pentétrazole	Souris ICR, M	8	SC	30, 100	Aucun effet.
	Convulsions causées par des chocs électriques	Souris ICR, M	8	SC	30, 100	Aucun effet.
	Toxicité de la méthamphétamine	Souris ICR, M	10	SC	30, 100	Baisse notable de la mortalité à 100 mg/kg. Aucun effet à 30 mg/kg.
	Température corporelle	Rat, M	8	SC	30, 100	Aucun effet.
	Effets analgésiques	Souris ddY, M	10	SC	30, 100	Aucun effet.
	Onde cérébrale spontanée	Lapin, M	3	IV	3	Aucun effet.
Système nerveux somatique	Relaxation des muscles	Souris ICR, M	8	SC	30, 100	Aucun effet.
	Spécimen neuro-musculaire	Rat, M	3*	<i>In vitro</i>	10 ⁻³ g/mL	Aucun effet.
	Réflexe spinal	Rat, M	10	IV	3	Aucun effet.
	Anesthésie superficielle (réflexe cornéen)	Cobaye, M	3	Topique	1, 10 mg/site	Aucun effet.
Système nerveux autonome	Trachée isolée	Cobaye, M	2*	<i>In vitro</i>	10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ , 10 ⁻³ g/mL	Aucun effet.
	Transit du charbon	Souris ddy, M	10	SC	100	Aucun effet.
	Sécrétion gastrique	Rat, M	8	SC	30, 100	Aucun effet.
	Iléon isolé (motilité spontanée)	Lapin, M	4*	<i>In vitro</i>	10 ⁻³ g/mL	Aucun effet.
	Iléon isolé	Cobaye, M	4*	<i>In vitro</i>	10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ , 10 ⁻³ g/mL	Faible suppression des contractions induites par l'acétylcholine et l'histamine à 10 ⁻⁴ et 10 ⁻³ g/mL. Faible suppression des contractions induites par le baryum à 10 ⁻³ g/mL. Aucun effet à 10 ⁻⁵ g/mL.
Système cardio-vasculaire	Atrium isolé	Cobaye, M	3*	<i>In vitro</i>	10 ⁻³ g/mL	Aucun changement de fréquence cardiaque ni de force de contraction cardiaque.
	Vaisseau sanguin	Rat, M	3*	<i>In vitro</i>	10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ , g/mL	Aucun effet.

Élément examiné		Espèce, sexe	Nombre d'animaux	Voie	Dose (mg/kg)	Résultat
	Respiration, pression artérielle, électrocardiogramme	Chien, M/F	3	IV	3	Faibles changements de fréquence cardiaque, de pression artérielle, de respiration et d'électrocardiogramme, comparables à ceux causés par l'administration de 60% de DMF.
Système urinaire/ organes reproducteurs	Effet diurétique	Rat, M	7	SC	100	Volume urinaire augmenté, mais sans changement des concentrations de Na ⁺ et de K ⁺ .
	Utérus isolé (gravide, non gravide)	Rat, M	3-4*	<i>In vitro</i>	10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ , 10 ⁻³ g/mL	Aucun effet sur les utérus gravides et non gravides à 10 ⁻⁵ g/mL, mais légère suppression à 10 ⁻⁴ et 10 ⁻³ g/mL.
Autres	Système de coagulation sanguine	Rat, M	5	SC	10, 100	Aucun effet sur le temps de coagulation du sang entier.
	Enzymes métabolisant les médicaments	Rat, M	8	SC	0,01, 0,1, et 1, administration répétée aux 7 jours	Aucune induction, mais faible inhibition des enzymes métabolisant les médicaments.
	Cellules formant des plages (PFC)	Souris ICR, M	5	SC	0,0001-100	Suppression de la formation de PFC DE50 : 0,24 mg/kg.
Métabolites	Activité motrice spontanée (cage d'écureuil)	Souris ddy, M	5	SC	100	Ni le DFBA, ni aucun des métabolites DFB, DF, HFB, HF, DF20H et HF20H n'avaient d'effet.
	Transit du charbon	Souris ddy, M	10	SC	100	Ni le DFBA, ni aucun des métabolites DFB, DF, HFB, HF, DF20H et HF20H n'avaient d'effet.
Substances connexes	Activité motrice spontanée (cage d'écureuil)	Souris ddy, M	5	SC	100	Ni le DFBA, ni aucun des métabolites CFBA, DBF et DF n'avaient d'effet.
	Transit du charbon	Souris ddy, M	10	SC	100	Ni le DFBA, ni aucun des métabolites CFBA, DBF et DF n'avaient d'effet.

* Nombre de spécimens; DFB, DF, HFB, HF, DF20H et HF20H = métabolites du difluprédnate, DMF= diméthylformamide, IV = intraveineux, PFC= cellules formant des plages, SC = sous-cutané.

Pharmacocinétique humaine

Études *in vivo*

Lors de l'étude de phase 1 de doses répétées de difluprédnate 0,05% sur des hommes japonais en bonne santé, la concentration sanguine de DFB (métabolite actif du difluprédnate formé rapidement) était inférieure à la limite de quantification (50 ng/mL) à tous les points de mesure pour tous les sujets. Étant donné que la concentration générale de difluprédnate ou de son métabolite actif, le DFB, est faible ou indétectable 7 jours après l'instillation du difluprédnate 0,05 % dans l'œil, les effets généraux des instillations oculaires de difluprédnate 0,05 % sont probablement minimes ou inexistantes.

Pharmacocinétique animale

Dose unique chez le lapin :

La pureté du difluprédnate H³ et la pharmacocinétique du difluprédnate ont été évaluées après une instillation unique d'émulsion ophtalmique difluprédnate H³ dans l'œil du lapin. On a instillé une dose de 50 µL (25 µg/50 µL) d'émulsion difluprédnate H³ dans l'œil droit de 31 lapins Dutch mâles; dont 28 ont été répartis en 7 groupes de 4 lapins chacun. La concentration de difluprédnate H³ était mesurée à certains moments après l'instillation dans les tissus suivants : sang, plasma, humeur aqueuse, glandes lacrymales accessoires, muscles extra oculaires, conjonctive, glandes lacrymales, cornée, iris ou corps ciliaire, cristallin, corps vitré, choroïde rétinienne antérieure, choroïdes rétiniennes postérieures et sclérotique.

Le Tableau 11 résume les paramètres pharmacocinétiques, comme le niveau maximum de radioactivité (C_{max}), le temps écoulé pour atteindre ce niveau (T_{max}) et la demi-vie d'élimination (T_{1/2}).

Tableau 11: Paramètres pharmacocinétiques de la radioactivité dans les tissus oculaires après une instillation unique de difluprédnate H³ dans l'œil droit de lapins Dutch mâles (dose : 25 µg/50 µL par œil)

Tissu	C _{max}	T _{max} (h)	ASC 0-fini	E-T (ASC 0-fini)	T _{1/2} (h)
Plasma (sec)	3	0,5	28	0	1,9 (1–4)
Plasma (humide)	3	0,5	175	1	4,9 (1–8)
Sang	3	1	11	0	1,9 (1–4)
Humeur aqueuse	144	0,5	431	18	1,5 (1–8*)
Conjonctive	330	0,5	1146	187	0,5 (0,5–2) 48,5 (4–168*)
Muscles extra oculaires	17	0,5	45	4	2,6 (0,5–8*)
Cornée	2081	0,5	4278	278	1,1 (0,5–2) 5,8 (4–24*)
Iris ou corps ciliaire	926	0,5	2044	129	0,9 (0,5–4) 49,0 (8–168*)
Cristallin	15	0,5	88	14	0,9 (0,5–2) 14,9 (4–24*)
Corps vitré	1	0,5	NC	NC	NC
Choroïde rétinienne antérieure	359	1	897	88	4,4 (1–24*)
Choroïde rétinienne postérieure	59	1	160	21	6,1 (1–24*)
Sclérotique	222	0,5	383	32	3,3 (0,5–24*)
Glandes lacrymales	11	0,5	37	2	3,3 (0,5–8*)
Glandes sous-lacrymales	7	0,5	24	0	2,5 (1–8*)

Les chiffres entre parenthèses représentent la période du calcul en heures

*Fini. NC = Non calculé; E-T = Écart-type

ASC 0-fini : ng eq h/g ou mL; C_{max} : ng eq/g ou mL

Dose répétée chez le lapin:

La pharmacocinétique des instillations répétées de difluprédnate a été évaluée après de multiples doses d'émulsion ophtalmique difluprédnate H³ dans des yeux de lapin. Vingt-huit lapins Dutch mâles ont été répartis en 7 groupes de 4 lapins chacun et chaque lapin a reçu dans l'œil droit une instillation de 50 µL (25 µg/50 µL) de difluprédnate H³ 4 fois/jour pendant 3 jours (12 doses) ou pendant 7 jours (28 doses). Les paramètres pharmacocinétiques comme C_{max}, T_{max} et T_{1/2} ont été calculés et sont résumés dans les Tableau 12 et Tableau 13.

Tableau 12 : Paramètres pharmacocinétiques de la radioactivité dans les tissus oculaires après l'instillation répétée de difluprédnate H³ dans l'œil droit de lapins Dutch mâles (dose cumulée : 100 µg/200 µL par œil par jour)

Tissu	C _{max}	T _{max} (h)	ASC 0-fini	E-T (ASC 0-fini)	T _{1/2} (h)
Plasma (sec)	10	0,5	745	10	79,1 (0,5–168*)
Plasma (humide)	21	0,5	3577	92	161,7 (0,5–672*)
Sang	10	0,5	718	41	47,8 (2–24) 172,4 (8–168*)
Humeur aqueuse	217	0,5	1019	43	3,5 (0,5–24*)
Conjonctive	414	0,5	18808	3183	12,2 (0,5–24) 188,5 (24–672*)
Muscles extra oculaires	44	2,0	2438	470	207,8 (8–672*)
Cornée	2781	0,5	35994	5282	3,5 (0,5–8) 135,7 (24–672*)
Iris ou corps ciliaire	1063	0,5	23150	2742	6,3 (0,5–24) 230,6 (24–672*)
Cristallin	51	8,0	2706	131	48,9 (8–168*)
Corps vitré	1	0,5	NC	NC	NC
Choroïde rétinienne antérieure	339	0,5	9770	769	8,0 (0,5–24) 230,3 (24–672*)
Choroïde rétinienne postérieure	35	0,5	800	31	8,0 (0,5–24)
Sclérotique	198	0,5	4006	196	6,5 (0,5–24) 423,3 (24–672*)
Glandes lacrymales	14	8,0	743	108	104,9 (8–168*)
Glandes sous-lacrymales	18	0,5	788	45	12,3 (0,5–24)

Les chiffres entre parenthèses représentent la période du calcul en heures

*Fini. NC = Non calculé; E-T = Écart-type

ASC 0-fini : ng eq h/g ou mL; C_{max} : ng eq/g ou mL

Tableau 13 : Paramètres pharmacocinétiques de la radioactivité dans les tissus oculaires après l'instillation finale de difluprédnate H³ dans l'œil droit de lapins Dutch mâles (dose : 25 µg/50 µL par œil et par unité de temps)

Niveau de radioactivité (ng eq du difluprédnate/g ou mL)			
Tissu	Une fois *	12 doses 4 fois/jour	28 Doses 4 fois/jour
Plasma (sec)	1 ± 1	3 ± 1	6 ± 1
Plasma (humide)	1 ± 1	9 ± 2	14 ± 2
Sang	0*	3 ± 1	5 ± 1
Humeur aqueuse	0 ± 1	1 ± 1	2 ± 1
Conjonctive	8 ± 5	46 ± 17	82 ± 38
Muscles extra oculaires	0 ± 0	6 ± 3	7 ± 4
Cornée	12 ± 7	74 ± 40	148 ± 91
Iris ou corps ciliaire	3 ± 2	36 ± 12	55 ± 1
Cristallin	2 ± 1	15 ± 6	21 ± 2
Corps vitré	0 ± 0	0*	0*
Choroïde rétinienne antérieure	5 ± 5	21 ± 7	34 ± 12
Choroïde rétinienne postérieure	2 ± 3	4 ± 3	4 ± 1
Sclérotique	1 ± 1	7 ± 3	10 ± 3
Glandes lacrymales	0 ± 1	2 ± 1	4 ± 2
Glandes sous-lacrymales	0 ± 1	6 ± 2	4 ± 1

* Données de 24 heures d'une expérience à dose unique (étude D2005A0305). †Non détecté. Les données sont exprimées comme des valeurs moyennes ± l'écart-type pour animaux

Excrétion urinaire et fécale:

Lors de l'étude à dose unique chez le lapin, on a instillé une dose de 50 µL (25 µg/50 µL) de difluprédnate-H³ dans l'œil droit de 31 lapins Dutch mâles; dont 28 ont été répartis en 7 groupes de 4 lapins chacun (groupes I à VII). Dans le groupe VII, on a recueilli des échantillons d'urine et de fèces pour les analyser et déterminer leur radioactivité à la fin des périodes post-instillation suivantes : 24, 48, 72 et 168 heures. Le Tableau 14 résume ces résultats.

Tableau 14 : Excrétion cumulée de radioactivité dans l'urine et les fèces après l'instillation d'une dose unique de difluprédnate H³ dans l'œil droit de lapins Dutch mâles (dose : 25 µg/50 µL par œil)

Excrétion de radioactivité (% de la dose)			
Temps (h) post-instillation	Urine	Fèces	Total
0 - 24	30,0 ± 5,7	48,5 ± 5,7	78,5 ± 3,9
48	34,6 ± 5,4	56,7 ± 7,3	91,2 ± 2,4
72	35,8 ± 5,4	59,8 ± 8,0	95,6 ± 2,8
168	37,1 ± 5,4	62,4 ± 8,5	99,5 ± 3,6
Lavage des cages (168)	0		

Données exprimées en valeurs moyennes ± É-T de 4 animaux

Lorsque le difluprédnate 0,05 % est instillé dans l'œil, la molécule active de difluprédnate est rapidement métabolisée en un certain nombre de métabolites importants : DFB, DF (produit de dégradation du DFB) et DF21C. Le DFB est le métabolite le plus prévalent.

Les études à dose unique et à doses multiples de difluprédnate chez le lapin démontrent que le difluprédnate est rapidement métabolisé et distribué dans les principaux tissus oculaires cibles qui sont affectés par l'inflammation (iris, corps ciliaire, choroïdes et humeur aqueuse dans la chambre antérieure), le difluprédnate ne s'accumule pas dans le sang et semble avoir une faible affinité pour la mélanine, ce qui indique qu'il devrait agir efficacement chez les patients indépendamment de la race et de la couleur de leurs yeux (c'est-à-dire, des concentrations différentes de mélanine, les yeux bruns ayant une concentration de mélanine plus élevée que les yeux bleus). Les études à dose unique ont montré aussi que 99,5 % du difluprédnate et de ses métabolites sont cumulativement excrétés dans les fèces et l'urine et que, après des doses répétées, la concentration du difluprédnate augmente sans affecter la C_{max} , avec élimination de la plupart des tissus oculaires dans les 168 heures.

MICROBIOLOGIE

Ne s'applique pas

TOXICOLOGIE

Toxicité d'une dose unique

Ne s'applique pas.

Toxicité des doses répétées

Les effets locaux et généraux de l'émulsion ophtalmique de difluprédnate 0,05 % ont été évalués lors d'études de 4 semaines de la toxicité oculaire de doses topiques répétées chez le lapin et chez le chien. La pression intra-oculaire macroscopique et les tests à la fluorescéine n'ont révélé aucune anomalie, tandis que l'électrorétinogramme et les examens du fond de l'œil ont montré que le difluprédnate n'avait pas d'effet indésirable sur la rétine. Chez le lapin et chez le chien, on a observé dans les groupes traités par le difluprédnate de petits changements physiologiques dans le poids relatif et absolu des organes, dans les valeurs de chimie sanguine et dans les paramètres histopathologiques. Ces changements sont typiquement associés à l'utilisation des glucocorticoïdes (GC). Les résultats indiquent que l'émulsion de difluprédnate à 0,05 % n'est pas toxique et est bien tolérée.

La dose sans effet observable (DSEO); la dose la plus élevée essayée pour laquelle on ne distingue aucun effet) et la toxicité locale et générale à long terme du difluprédnate ont été évaluées après 6 mois d'administration sous-cutanée chez le rat et d'administration percutanée chez le chien.

Dans la première étude, 272 rats ont été répartis en quatre ensembles de 68 individus, chacun subdivisé en 3 groupes : groupe I, 3 mois; groupe II, 6 mois et groupe III, 6 mois (suivis d'une période de retrait du médicament de 2 mois, pour évaluer le rétablissement après l'exposition à la toxicité). On a observé une suppression de gain de poids corporel chez les mâles et les femelles à la dose de 10,0 µg/kg par jour et une augmentation de la consommation d'aliments après le retrait du médicament. On a noté une augmentation de la numération des globules rouges, de l'hémoglobine et de l'hématocrite et une baisse du taux myéloïdes/érythroïdes due à la prolifération des érythroblastes à cette dose chez les rats mâles, ce qui suggère un renforcement de l'hématopoïèse. En outre, on a remarqué une diminution du temps partiel de thromboplastine activée chez les femelles et chez les mâles, à la dose de 10,0 µg/kg par jour. Ces changements étaient réversibles après le retrait du médicament.

La dose sans effet observable (DSEO) du difluprédnate administré par voie sous-cutanée chez le rat pendant un maximum de 6 mois était de 1,0 µg/kg par jour. Les changements observés à la dose de 10,0 µg/kg par jour étaient ceux typiquement associés à l'utilisation des GC. L'administration de longue durée du difluprédnate n'a causé aucune toxicité grave dans aucun des organes vitaux (thymus, poumons, rate, cerveau, foie, reins, cœur, testicules) et n'a causé aucune mort.

Dans une deuxième étude, 40 chiens Beagle (20 mâles, 20 femelles) ont été répartis en 4 groupes de traitement, avec administration par voie percutanée une fois par jour, pendant 6 mois, de difluprédnate aux doses de 125,0 (n = 12), de 12,5 (n = 8) ou de 1,25 µg/kg par jour (n = 8) (3 groupes) ou de l'excipient (témoin; n = 12) (1 groupe). Quatre chiens du groupe témoin et 4 chiens du groupe 125,0 µg/kg ont suivi une période de retrait du médicament de 2 mois.

Au point d'application, l'amincissement de la peau s'accompagnait de la formation de squames, de rougeur et de suppression de la croissance pileuse. Lors de l'examen histologique, on a observé une atrophie de l'épiderme et des annexes cutanées et une diminution du tissu adipeux sous-cutané. Ces changements étaient réversibles après le retrait du médicament.

À la dose de 125,0 µg/kg par jour (équivalent à 15,0 g/jour d'onguent par personne de 60,0 kg ou 7,5 mg/jour de difluprédnate/personne de 60 kg), on a observé les résultats suivants : atrophie des tissus lymphatiques (thymus et glandes surrénales); augmentation des neutrophiles, du glycogène hépatique, de la consommation d'eau, du volume d'urine et du sodium (Na); diminution des lymphocytes, des éosinophiles et du potassium (K); léger trouble rénal, élévation de la phosphatase alcaline de la γ -glutamyl transpeptidase; amincissement de la peau abdominale et des os (sternum); retard de la maturation sexuelle. Il ne s'est produit ni décès ni symptômes graves et tous les changements étaient réversibles après l'arrêt du traitement. Ces divers effets généraux étaient considérés comme attribuables à l'activation des récepteurs de GC, à un effet pharmacologique ou n'étaient pas considérés comme causés directement par le difluprédnate. À la dose de 12,5 µg/kg par jour, on a observé chez les chiens des changements dans le thymus, la corticosurrénale, et l'épiderme abdominal, mais le degré de changements était plus faible que ceux observés à la dose plus élevée. Par conséquent, la dose de 12,5 µg/kg par jour de difluprédnate s'accompagne de certains effets légers attribués à l'utilisation des GC. À la dose de 1,25 µg/kg par jour, on n'a donc observé aucun changement attribuable au difluprédnate et cette dose a été considérée comme une dose sans effet observable vraie.

La dose de difluprédnate sans effet observable administrée par voie percutanée chez le chien pendant 6 mois était de 1,25 µg/kg/jour. Les changements observés à la dose de 125,0 µg/kg/jour étaient attribués aux effets de l'activation des GC; tandis que les effets cliniques, pathologiques et histologiques reflètent l'activité inhibitrice physiologique excessive associée à l'utilisation des GC. L'administration de longue durée du difluprédnate n'a causé aucun effet toxique grave pour les organes vitaux (thymus, poumons, rate, cerveau, foie, reins, cœur, testicules, ovaires, utérus) ni aucun décès.

En plus d'observer les mêmes changements avec 25,0 µg/kg par jour de difluprédnate, la dose de 125,0 µg/kg par jour de difluprédnate était aussi associée à une augmentation de la consommation d'eau, à une diminution des rapports de lymphocytes et d'éosinophiles, à une augmentation de la γ -glutamyl transpeptidase et des phosphatases alcalines, à une diminution de la créatinine et du K, à une hypertrophie des hépatocytes et à une augmentation des substances positives à la réaction Schiff-acide périodique. Aucun symptôme grave ni de décès ne se sont produits. On a aussi noté une diminution des rapports de lymphocytes et d'éosinophiles et une atrophie des organes lymphatiques et des glandes surrénales avec la dose de 125,0 µg/kg par jour de difluprédnate.

On n'a observé aucune différence de degré de toxicité du difluprédnate selon le sexe et tous les changements dans les groupes traités par le difluprédnate étaient considérés comme causés par les actions pharmacologiques des GC. En outre, en comparant les effets du difluprédnate et ceux du bétaméthasone, bien que le difluprédnate exerce un effet légèrement plus fort à doses égales, on a considéré que les résultats étaient similaires pour les deux médicaments et que le difluprédnate n'avait pas d'effet spécifique.

Génotoxicité

Le difluprédnate ne s'est pas montré génotoxique *in vitro* dans le test d'Ames ni dans le test sur cellules de mammifères cultivées CHI/IU (lignée cellulaire fibroblastique dérivée des poumons de femelles de hamster chinois nouveau-nées). Le difluprédnate et DF17C, DF21B, et DFB ne s'accompagnaient d'aucune capacité à induire des aberrations chromosomiques dans les conditions des études respectives.

Un test de micronoyau *in vivo* du difluprédnate chez la souris s'est révélé aussi négatif, ne découvrant aucune augmentation dans le nombre des érythrocytes à micronoyaux produits dans les conditions de l'étude, ce qui corrobore que le difluprédnate n'a pas de capacité à induire des aberrations chromosomiques.

Toxicité pour la reproduction

Fertilité et développement embryonnaire

On a examiné l'effet de l'administration sous-cutanée de difluprédnate durant la période de reproduction et le début de la période de développement embryonnaire chez le rat (fertilité et début du développement embryonnaire). On n'a noté aucun effet sur le potentiel reproducteur ni sur le développement embryonnaire chez le rat à la dose de 0,1 µg/kg, mais on a remarqué une suppression du gain pondéral, une diminution de la consommation d'aliments et une diminution du poids du thymus à la dose de 10,0 µg/kg, chez le mâle et chez la femelle avant l'accouplement. Ces changements s'accompagnaient d'une diminution du poids embryonnaire et d'un retard de l'ossification des embryons. On n'a remarqué aucune anomalie dans le cycle œstrien, la fréquence d'accouplement, ni dans la fertilité, ni aucune différence dans le nombre des corps jaunes, le poids des placentas, le nombre des nidations ni le nombre des embryons morts (aucun dans l'ensemble des groupes) entre les trois groupes de traitement et le groupe témoin. En outre, l'exposition au difluprédnate ne s'est accompagnée d'aucune anomalie dans les viscères, les os, ni l'aspect général des embryons.

Développement embryo-fœtal

On a étudié les effets du difluprédnate sur l'embryon et le fœtus durant la période de développement organogénique chez le rat et les effets observés sur les fonctions maternelles comme la mise bas, la lactation et l'allaitement (développement embryo-fœtal chez le rat). Aucun effet sur les embryons et les fœtus attribuables au difluprédnate n'a été observé aux doses de 0,1 et de 1,0 µg/kg. À la dose de 10,0 µg/kg, on a observé une diminution du poids placentaire. À 100 µg/kg, on a noté une diminution du poids fœtal et un retard de l'ossification fœtale. Il n'y avait pas de différence dans le nombre des nidations ni dans le nombre des fœtus morts dans les groupes de traitement et dans le au groupe témoin. En outre, l'exposition au difluprédnate ne s'est accompagnée d'aucune anomalie fœtale dans les viscères, les os ou l'aspect général. On n'a observé aucun effet chez les mères qui soit attribuable au difluprédnate aux doses de 0,1, 1,0 et 10,0 µg/kg. À la dose de 100,0 µg/kg, on a observé une suppression du gain de poids corporel et une diminution de la consommation d'aliments et du poids du thymus chez les rates. En outre, on n'a observé aucun effet sur la mise bas, la lactation, l'allaitement ou le développement postnatal, y compris la croissance et la différenciation morphologiques du nouveau-né, les différents types de développement comportemental et le potentiel reproducteur.

On a étudié les effets toxiques du difluprédnate sur des lapines adultes et sur leurs embryons durant la période de développement organogénique (Développement embryo-fœtal chez le lapin). Dans le groupe 10,0 µg/kg de difluprédnate, un avortement a été attribué au difluprédnate. On a observé le poids corporel et la consommation d'aliments au dernier stade de la gestation. Aucun signe clinique anormal ni aucun résultat de nécropsie n'ont pu être attribués au difluprédnate. À la dose de 10,0 µg/kg de difluprédnate, on a noté un effet fœtolétal, une inhibition de la croissance fœtale et une activité tératogène. On a observé certaines anomalies signalées précédemment avec l'utilisation des GC : fente palatine, hypogenèse de la première phalange des pattes avant, hernie cérébrale et anomalie des pattes (clubhand). La dose de difluprédnate sans effet observable dans cette étude était de 1,0 µg/kg, tandis que la dose de 10,0 µg/kg était considérée comme tératogène.

Étude chez les animaux juvéniles

On a étudié l'effet du difluprédnate sur la morphologie, le développement fonctionnel et la performance reproductive des nouveau-nés (périodes périnatale et de lactation chez le rat).

Période d'allaitement (jours 0 à 21 après la naissance) : Dans tous les groupes difluprédnate, le taux de survie jusqu'au jour 21 après la naissance n'était pas notablement différent de celui observé dans le groupe témoin et il n'y avait aucune différence notable dans les poids corporels des nouveau-nés pendant la période de l'allaitement et du sevrage entre les groupes. En ce qui concerne le poids des organes, il n'y avait pas de changement dans le poids absolu chez les mâles et chez femelles 10 semaines après la naissance et seuls les mâles des groupes difluprédnate 0,1 et 1,0 µg/kg montraient une augmentation du poids testiculaire non reliée à la dose.

Effets sur la différenciation et effets affectifs et effets sur la reproduction chez les juvéniles : On n'a observé aucune anomalie aux temps de différenciation (c'est-à-dire, d'apparition des poils et d'ouverture des paupières). À quatre semaines, les tests affectifs chez les mâles ont révélé une diminution des comportements d'anxiété dans le groupe difluprédnate 1,0 µg/kg, mais sans corrélation avec le médicament. Durant le test du labyrinthe aquatique en T multiple à 5 semaines, mâles et femelles n'ont montré aucune différence significative avec le groupe témoin dans la courbe d'apprentissage en association avec l'accumulation d'essais. Les tests de vision, d'ouïe, de sensation et de force musculaire à 3 mois ne montraient aucune anomalie dans les groupes traités par le difluprédnate ou dans le groupe témoin. Il y n'avait aucune différence significative entre les groupes difluprédnate et le groupe témoin en ce qui concerne les temps de développement et de différenciation pour la descente des testicules, l'ouverture du vagin ou les indices respectifs d'accouplement et gravidité.

RÉFÉRENCES

1. Abelson M, Foster S, Gupta G. Diagnosing and managing anterior uveitis. *Rev Ophthalmol*. 2002 Jun. Available from: www.revophth.com/index.asp?page=1_125.htm.
2. Apple DJ, Solomon KD, Tetz MR, Assia EI, Holland EY, Legler UF, et al. Posterior capsule opacification. *Surv Ophthalmol* 1992 Sep;37(2):73-116.
3. Bikowski J, Pillai R, Shroot B. The position not the presence of the halogen in corticosteroids influences potency and side effects. *J Drugs Dermatol*. 2006 Feb; 5(2):125-30.
4. Biswas J, Ganeshbabu TM, Raghavendran SR, Raizada S, Mondkar SV, Madhavan HN. Efficacy and safety of 1% rimexolone versus 1% prednisolone acetate in the treatment of anterior uveitis--a randomized triple masked study. *Int Ophthalmol* 2004 May;25(3):147-153.
5. Bodor N Harget AJ, Phillip EW. Structure-activity relationships in the anti-inflammatory steroids: a pattern recognition approach. *J Med Chem*. 1983; 26(3):318-28.
6. Corbett MC, Hingorani M, Boulton JE, Shilling JS. Subconjunctival betamethasone is of benefit after cataract surgery. *Eye* 1993;7(Pt 6):744-748.
7. Corboy JM. Corticosteroid therapy for the reduction of post-operative inflammation after cataract extraction. *Am J Ophthalmol* 1976 Dec;82(6):923-927.
8. Donnenfeld ED, Holland EJ, Stewart RH, Gow JA, Grillone LR. Bromfenac ophthalmic solution 0.09% (Xibrom) for post-operative ocular pain and inflammation. *Ophthalmology* 2007 Sep;114(9):1653-1662.
9. Dunne JA, Travers JP. Double-blind clinical trial of topical steroids in anterior uveitis. *Br J Ophthalmol* 1979 Nov;63(11):762-767.
10. Eilon LA, Walker SR. Clinical evaluation of clobetasone butyrate eye drops in the treatment of anterior uveitis and its effects on intraocular pressure. *Br J Ophthalmol* 1981 Sep;65(9):644-647.
11. Foster CS, Alter G, DeBarge LR, Raizman MB, Crabb JL, Santos CI, et al. Efficacy and safety of rimexolone 1% ophthalmic suspension vs 1% prednisolone acetate in the treatment of uveitis. *Am J Ophthalmol* 1996 Aug;122(2):171-182.
12. Foster CS. Uveitis and maculopathy. Ocular Immunology and Uveitis Foundation, Massachusetts Eye Research and Surgery Institute 2007 Available from: URL: <http://www.uveitis.org/medical/articles/clinical/uvmac.html>
13. Ganju J. Diagnostics for assumptions in moderate to large simple clinical trials: do they really help? [letter]. *Statist Med*, 2006;25:1798-1800.

14. Gass JD, Norton EW. Cystoid macular edema and papilledema following cataract extraction. A fluorescein fundoscopic and angiographic study. *Arch Ophthalmol* 1966 Nov;76(5):646-61.
15. Guillen-Monterrubio OM, Hartikainen J, Taskinen K, Saari KM. Quantitative determination of aqueous flare and cells in healthy eyes. *Acta Ophthalmol Scand* 1997 Feb;75(1):58-62.
16. Heier JS, Topping TM, Baumann W, Dirks MS, Chern S. Ketorolac versus prednisolone versus combination therapy in the treatment of acute pseudophakic cystoid macular edema. *Ophthalmology* 2000 Nov;107(11):2034-2038.
17. Jaffuel D, Roumestan C, Balaguer P, Henriquet C, Gougat C, Bousquet J, et al. Correlation between different gene expression assays designed to measure trans-activation potencies of systemic glucocorticoids. *Steroids*. 2001 Jul;66(7):597-604.
18. Loteprednol Etabonate US Uveitis Study Group. Controlled evaluation of loteprednol etabonate and prednisolone acetate in the treatment of acute anterior uveitis. *Am J Ophthalmol* 1999 May;127(5):537-544.
19. Kadom AHM, Forrester JV, Williamson TH. Comparison of the anti-inflammatory activity and effect on intraocular pressure of fluoromethalone, clobetasone butyrate and betamethasone phosphate eye drops. *Ophthalmic Physiol Opt*. 1986;6(3):313-315.
20. Kelly AM. Does the clinically significant difference in visual analog scale pain scores vary with gender, age, or cause of pain? *Acad Emerg Med*. 1998 Nov;5(11):1086-1090.
21. Kelly AM. The minimum clinically significant difference in visual analogue scale pain score does not differ with severity of pain. *Emerg Med J*. 2001 May;18(3):205-207.
22. Lane SS, Modi SS, Lehmann RP, Holland EJ. Nepafenac ophthalmic suspension 0.1% for the prevention and treatment of ocular inflammation association with cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2007;33:53-58.
23. Loteprednol Etabonate US Uveitis Study Group. Controlled evaluation of loteprednol etabonate and prednisolone acetate in the treatment of acute anterior uveitis. *Am J Ophthalmol*. 1999 May;127(5):537-544.
24. Miyake K, Maekubo K, Miyake Y, Nishi O. Pupillary fibrin membrane. A frequent early complication after posterior chamber lens implantation in Japan. *Ophthalmology* 1989 Aug;96(8):1228-1233.
25. Negi AK, Browning AC, Vernon SA. Single perioperative triamcinolone injection versus standard post-operative steroid drops after uneventful phacoemulsification surgery: Randomized controlled trial. *J Cataract Refract Surg* 2006 Mar;32(3):468-474.
26. Pararajasegaram G. Mechanisms of Uveitis. In: Yanoff M, Duker J, editors. *Ophthalmology*, Second Edition. 2nd ed. St Louis: Mosby; 2004. p. 1105-1112.

27. Pavesio CE. Clinical features of uveitis. In: Easty DL, Sparrow JM, editors. Oxford textbook of ophthalmology. Oxford, UK: Oxford University Press; 1999. p. 518-523.
28. Powell CV, Kelly AM, Williams A. Determining the minimum clinically significant difference in visual analog pain score for children. *Ann Emerg Med.* 2001 Jan;37(1):28-31.
29. Shah SM, Spalton DJ, Smith SE. Measurement of aqueous cells and flare in normal eyes. *Br J Ophthalmol* 1991 Jun;75(6):348-352.
30. Slabaugh MA, Herlihy E, Ongchin S, van Gelder RN. *Am J Ophthalmol.* 2012 May;153(5):932-8
31. Spika I, Hammer S, Kleuser B, Korting HC, Schäfer-Korting M. Transcriptional activity of potent glucocorticoids: relevance of glucocorticoid receptor isoforms and drug metabolites. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2003 May;16(3):143-150.
32. Steinbach PD, Bauer J, Sunder RP. Ophthalmic fluorometholone-gentamicin versus ophthalmic betamethasone-gentamicin following cataract surgery. *Ocul Immunol Inflamm* 1997 Mar;5(1):51-54.
33. Suharwardy J, Ling C, Bell JA, Munton CGF. A comparative trial between diclofenacgentamicin and betamethasone-neomycin drops in patients undergoing cataract extraction. *Eye.* 1994;8:550-554.
34. Takeda K, Arase S, Takahashi S. Side effects of topical corticosteroids and their prevention. *Drugs* 1988;36 Suppl 5:15-23.:15-23.
35. Westfall PH, Tobias RD, Rom D, et al. Multiple comparisons and multiple tests. Carey, SC:SAS Publishing; 1999.
36. Williamson J, Eilon LA, Walker SR. Clobetasone butyrate eye drops. Effect on ocular inflammation and intraocular pressure. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1981;101(1):27-29.
37. Wyatt EL, Sutter SH, Drake LA. Dermatological Pharmacology. In: Hardman JG, Limbird LE, editors. *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics.* 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 1795-1818.
38. Yang PZ, Wang H, Huang XK, Zhou HY, Zhang Z, Chu LQ, et al. [Quantitative determination of aqueous flare and cells in the eyes of patients with inflammation of anterior uvea]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2004 Aug;40(8):510-513.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES CONSOMMATEURS

P^rDUREZOL^{MD}
Émulsion ophtalmique de difluprédnate
0,05 % p/v

Le présent dépliant constitue la partie III d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente de DUREZOL^{MD} au Canada et s'adresse aux consommateurs. Il s'agit d'un résumé qui ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de DUREZOL. Pour toute question relative à ce médicament, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

L'émulsion ophtalmique DUREZOL (difluprédnate) est utilisée pour traiter :

- l'inflammation et la douleur qui accompagnent l'opération de la cataracte
- l'uvéïte antérieure endogène (inflammation de l'uvée, partie intermédiaire de l'œil)

Effets du médicament :

On pense que l'émulsion ophtalmique DUREZOL stimule la production de certaines protéines qui aident à empêcher la production d'autres substances qui interviennent dans le processus de l'inflammation (p.ex., les prostaglandines, les leucotriènes). Ce qui favorise une réduction de la douleur et de l'inflammation associées à l'opération de la cataracte et à l'uvéïte.

Circonstances où ce médicament ne doit pas être utilisé :

L'émulsion ophtalmique DUREZOL ne devrait pas être utilisée :

- Si vous êtes allergique au difluprédnate ou à tout ingrédient de l'émulsion ophtalmique DUREZOL (voir « Ingrédients non médicinaux importants du médicament »)
- Si vous êtes allergique à d'autres corticostéroïdes.
- Si vous avez une maladie oculaire causée par un virus, (comme l'herpès simplex, la vaccine ou la varicelle) ou par des bactéries ou des champignons, ou
- Si vous pensez que vous avez une autre infection oculaire.

Ingrédient médicamenteux du médicament :

Le difluprédnate, 0,05 % p/v.

Ingrédients non médicinaux importants du médicament :

SUBSTANCES INACTIVES : acide borique, huile de ricin, glycérine, acétate de sodium, EDTA sodique, hydroxyde de sodium (ajustement du pH entre 5,2 et 5,8), polysorbate 80 et eau pour injection.

AGENT DE CONSERVATION : acide sorbique, 0,1 %.

Formes posologiques du médicament :

L'émulsion ophtalmique DUREZOL est une émulsion ophtalmique stérile contenant un agent de conservation, destinée uniquement à l'utilisation ophtalmique topique.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT d'utiliser l'émulsion ophtalmique DUREZOL, consultez votre médecin ou le pharmacien :

- Si vous avez maintenant ou si vous avez eu un glaucome (augmentation de la pression dans l'œil qui peut se traduire par une perte graduelle de vision), l'émulsion ophtalmique DUREZOL peut augmenter le risque de glaucome si vous l'utilisez pendant une longue période. Si vous l'utilisez pendant 7 jours ou plus, votre médecin surveillera probablement votre pression intra-oculaire.
- Si vous avez ou avez eu une infection par l'herpès simplex virus (qui cause des lésions au visage, aux lèvres, aux organes génitaux et au rectum et qui peut aussi causer des infections oculaires).
- Si vous avez un type quelconque d'infection oculaire. Votre médecin vous dira alors probablement de ne pas utiliser l'émulsion ophtalmique DUREZOL.
- Si vous êtes diabétique, vous pourriez être exposé à un risque accru de glaucome ou de cataracte (opacification du cristallin) si vous utilisez DUREZOL pendant une longue période de temps.
- Si vous êtes allergique au difluprédnate, à d'autres stéroïdes, à d'autres médicaments ou à un des ingrédients de l'émulsion ophtalmique DUREZOL.
- Si vous prenez d'autres médicaments, d'ordonnance ou en vente libre, y compris des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), des vitamines, des suppléments nutritionnels et des produits à base d'herbes médicinales. Votre médecin pourrait avoir besoin de changer les doses de vos médicaments ou de surveiller attentivement les effets secondaires.
- Si vous êtes enceinte, si vous prévoyez de l'être, si vous allaitez ou si vous prévoyez de le faire. Si vous constatez que vous êtes enceinte pendant que vous utilisez l'émulsion ophtalmique DUREZOL, appelez votre médecin.
- Si vous utilisez un autre médicament oculaire en gouttes. Laissez s'écouler au moins 10 minutes entre l'instillation d'un médicament et le suivant.

Pendant que vous prenez l'émulsion ophtalmique DUREZOL

Communiquez avec votre médecin si vos symptômes ne s'atténuent pas après 2 jours de traitement par l'émulsion ophtalmique DUREZOL. N'arrêtez pas brusquement de prendre l'émulsion ophtalmique DUREZOL sans en parler d'abord avec votre médecin.

Effets secondaires liés aux corticostéroïdes

Lorsque des corticostéroïdes comme DUREZOL pénètrent dans le sang, certains effets indésirables (comme une augmentation du tour de taille et un gonflement du visage, accompagnés d'une prise de poids) peuvent se produire. Cela peut notamment arriver après l'emploi intensif ou continu durant une période prolongée de corticostéroïdes ophtalmiques comme DUREZOL. Les sujets prédisposés, notamment les enfants et les personnes prenant des médicaments qui contiennent du ritonavir ou du cobicistat (utilisés pour traiter le VIH ou le sida), sont particulièrement à risque. Consultez votre médecin si vous remarquez une augmentation de votre tour de taille et un gonflement du visage accompagnés d'une prise de poids. Ne cessez pas d'utiliser l'émulsion ophtalmique DUREZOL brusquement, sans d'abord en avoir parlé à votre médecin.

Troubles oculaires

Chez les patients qui reçoivent un corticostéroïde ophtalmique comme DUREZOL, l'emploi prolongé de DUREZOL risque d'entraîner une hausse de la pression intra-oculaire ou la formation de cataractes, qui peuvent toutes deux mener à une perte graduelle de la vue. Il est conseillé de faire examiner vos yeux régulièrement pendant votre traitement par l'émulsion ophtalmique DUREZOL. Parlez-en à votre médecin.

Cicatrisation lente après l'opération

L'émulsion ophtalmique DUREZOL peut ralentir la cicatrisation après une opération chirurgicale et augmenter le risque de développement de certaines complications, par exemple, une infection oculaire ou une aggravation d'une infection. Appelez votre médecin sans délai si la douleur ou le gonflement ne s'atténuent pas ou si vous avez un ou plusieurs des symptômes suivants : yeux rouges, démangeaisons, larmolement ou écoulement de l'œil; sensation de corps étranger dans l'œil, points flottants devant les yeux, sensibilité à la lumière ou paupières rouges, gonflées ou encroûtées.

Si vous portez des lentilles cornéennes

Ne portez pas de lentilles cornéennes qui n'ont pas été approuvées par votre médecin.

N'utilisez pas l'émulsion ophtalmique DUREZOL pendant que vous portez des lentilles cornéennes ordinaires. L'émulsion ophtalmique DUREZOL contient de l'acide sorbique comme agent de conservation, qui peut être absorbé par les lentilles cornéennes souples et causer une décoloration. Attendez au moins 10 minutes après avoir utilisé l'émulsion ophtalmique DUREZOL avant de remettre vos lentilles cornéennes.

Conduite d'une automobile et utilisation de machines

L'émulsion ophtalmique DUREZOL peut avoir des effets secondaires gênants pour la vision. Ne conduisez pas d'automobile ou n'utilisez pas de machine tant que votre vision n'est pas redevenue normale.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Il n'y a eu aucune étude d'interactions de l'émulsion ophtalmique DUREZOL avec des médicaments spécifiques.

Avertissez votre médecin ou le pharmacien si vous prenez (ou avez pris récemment) un AINS topique. La prise concomitante de l'émulsion ophtalmique DUREZOL et d'un AINS peut retarder la cicatrisation après la chirurgie.

Avertissez votre médecin si vous prenez des médicaments utilisés pour traiter le VIH ou le sida qui contiennent du ritonavir ou du cobicistat, car ils pourraient faire augmenter la concentration de DUREZOL dans le sang.

Veillez avertir votre médecin ou le pharmacien si vous prenez (ou si vous avez pris récemment) d'autres médicaments (y compris les médicaments avec ou sans ordonnance, les médicaments en vente libre, les vitamines, les minéraux et les produits à base d'herbes médicinales).

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Utilisez toujours l'émulsion ophtalmique DUREZOL exactement comme vous l'a prescrit votre médecin.

Dose usuelle :

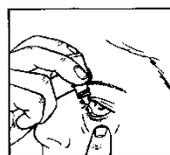
Traitement de l'inflammation et de la douleur associées à une opération de la cataracte :

Instillez une goutte d'émulsion ophtalmique DUREZOL dans la poche entre la paupière et l'œil affecté 4 fois par jour, en commençant 24 heures après l'opération, en continuant pendant deux semaines. Ensuite, changez la dose selon les instructions de votre médecin.

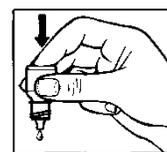
Traitement de l'uvéite antérieure endogène

Instillez une goutte dans la poche entre la paupière et l'œil affecté 4 fois par jour pendant 14 jours. Ensuite, changez la dose selon les instructions de votre médecin.

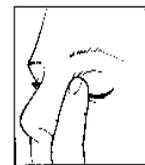
Mode d'emploi :



1



2



3

- Lavez-vous bien les mains à l'eau et au savon.
- Examinez le compte-gouttes pour vous assurer qu'il n'est ni fendu ni ébréché.

- Veillez à ce que le compte-gouttes ne touche ni votre œil ni aucune autre surface; l'émulsion et le compte-gouttes doivent demeurer parfaitement propres.
- Abaissez votre paupière inférieure avec un doigt propre, de manière à former une « poche » entre la paupière et l'œil. C'est là que la goutte doit aller (image 1).
- Rapprochez l'extrémité du compte-gouttes de l'œil. Utilisez un miroir au besoin.
- Appuyez doucement sur le fond de la bouteille pour faire tomber une seule goutte d'émulsion DUREZOL à la fois.
- Ne serrez pas la bouteille : elle est conçue pour libérer une goutte quand on appuie doucement sur le fond (image 2).
- Après avoir instillé l'émulsion DUREZOL, placez un doigt dans le coin de l'œil, près du nez (image 3). Cela aide à empêcher que l'émulsion DUREZOL passe dans le reste de l'organisme.
- Recommencez l'opération pour l'autre œil si vous devez traiter les deux yeux.
- Refermez hermétiquement la bouteille tout de suite après l'utilisation. Vous ne devez ni essayer ni rincer le compte-gouttes.
- Si une goutte tombe à côté de l'œil, essayez encore.
- Essayez tout débordement de liquide sur votre visage avec un papier mouchoir.
- Si vous employez un autre médicament sous forme de gouttes oculaires ou d'onguent ophtalmique, attendez au moins 5 minutes entre l'application de chaque médicament. Les onguents doivent être appliqués en dernier.
- Lavez-vous les mains pour enlever toute trace du médicament.

Quand vous utilisez l'émulsion ophtalmique DUREZOL, veillez à ce que l'extrémité du compte-gouttes ne touche pas votre œil, vos mains, votre visage ni aucune autre surface. Si l'extrémité du compte-gouttes touche une autre surface, des bactéries risquent de contaminer le médicament. L'utilisation de gouttes oculaires contaminées par des bactéries peut causer des lésions oculaires graves ou une perte de vision. Si vous pensez que vos gouttes oculaires sont contaminées, consultez votre médecin ou le pharmacien.

Surdosage :

Si vous instillez dans l'œil une trop grande quantité de DUREZOL, rincez le tout avec de l'eau chaude. Ne remettez pas d'autres gouttes avant le moment prévu pour votre prochaine dose.

En cas de surdosage du médicament, communiquez avec un praticien de la santé, avec le service d'urgence d'un hôpital ou avec le centre régional antipoison, même en l'absence de symptôme.

Oubli d'une dose :

Instillez le médicament dès que vous vous apercevez que vous avez oublié de le prendre. Cependant, si le moment de prendre la dose normale suivante est proche, ne prenez pas la dose oubliée et attendez le moment voulu pour prendre normalement le médicament. Ne prenez pas une dose supplémentaire pour « rattraper » la dose oubliée. Ne doublez pas la dose.

EFFETS SECONDAIRES ET LEUR TRAITEMENT

Comme tous les médicaments, l'émulsion ophtalmique DUREZOL peut avoir des effets secondaires, qui n'affectent pas nécessairement tout le monde.

Parmi les effets secondaires oculaires observés avec l'émulsion ophtalmique DUREZOL, il faut citer : augmentation de la pression intra-oculaire, ralentissement ou absence de cicatrisation oculaire, baisse de la vision, opacification du cristallin; inflammation oculaire avec ou sans lésion superficielle; particules flottantes ressemblant à des points dans le champ de vision; problèmes d'iris, inflammation comprise; détachement du vitré de la rétine, ce qui peut provoquer un décollement de la rétine; yeux injectés de sang, inflammation ou gonflement des paupières; cils recourbés vers l'œil; problèmes de cornée, en particulier lésions, petites déchirures et ulcères; sécheresse oculaire; éclairs lumineux; lésions de surface oculaire et complications d'opération de la cataracte, y compris une contraction de la capsule du cristallin, déplacement de la pupille, luxation du cristallin et extraction de bulles oculaires.

Les effets secondaires dans le reste de l'organisme observés avec l'émulsion ophtalmique DUREZOL comprennent : étourdissements, diarrhée, décoloration cutanée et augmentation de la fréquence cardiaque.

Certains effets secondaires peuvent être graves. Si vous remarquez l'un des symptômes suivants, appelez immédiatement votre médecin :

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptômes / effets	Consultez votre médecin ou le pharmacien		Arrêtez de prendre le médicament et appelez le médecin ou le pharmacien
	Seulement s'ils sont graves	Dans tous les cas	
Réactions allergiques (hypersensibilité) / avec symptômes comme : urticaire, difficulté à respirer; gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			√
Changements de vision / avec symptômes comme : perte de vision soudaine, vision floue, vision en tunnel, douleur, démangeaisons, irritation ou rougeur des yeux, céphalées intenses, sensibilité à la lumière, sensation de corps étrangers dans les yeux		√	
Nouvelle infection / avec symptômes comme gonflement, larmoiement, drainage, encroûtement des yeux		√	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. En cas d'effet inattendu en utilisant l'émulsion ophtalmique DUREZOL, contactez votre médecin ou le pharmacien.

CONSERVATION DU MÉDICAMENT

Entreposez le médicament entre 15 et 25° C (59 à 77° F). Ne le congelez pas. Protégez-le de la lumière. Conservez les bouteilles dans leur boîte protectrice quand elles ne sont pas utilisées.

Rangez l'émulsion ophtalmique DUREZOL hors de la vue et de la portée des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associé avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

POUR OBTENIR PLUS DE RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en contactant : www.novartis.ca ou le commanditaire, Novartis Pharma Canada inc., au 1-800-363-8883.

Dépliant préparé par Novartis Pharma Canada inc.

Dernière révision : 19 juillet 2018

DUREZOL est une marque déposée.

Version Novartis: 31 juillet 2023