

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr ILEVRO<sup>MD</sup>

Suspension ophtalmique de népafénac, 0,3 % p/v

Anti-inflammatoire non stéroïdien

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

Date de révision :  
13 avril 2018

N° de contrôle de soumission : 206913

Version Novartis :  
01 mars 2024

ILEVRO est une marque déposée.

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ .....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES .....	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	8
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	9
SURDOSAGE .....	10
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	10
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	13
INSTRUCTIONS DE MANUTENTION SPÉCIALES .....	13
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET PRÉSENTATION .....	13
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>15</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	15
ÉTUDES CLINIQUES .....	15
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	20
MICROBIOLOGIE .....	25
TOXICOLOGIE .....	26
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES CONSOMMATEURS .....</b>	<b>31</b>

Pr ILEVRO<sup>MD</sup>  
Suspension ophtalmique de népafénac, 0,3 % p/v

**PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ**

**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique / concentration</b>	<b>Ingrédients non médicaux cliniquement pertinents</b>
Ophtalmique (topique)	Suspension/0,3 %	Chlorure de benzalkonium comme agent de conservation Propylène glycol <i>Pour une liste complète, se reporter à la section « Formes posologique, composition et présentation ».</i>

**INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

ILEVRO<sup>MD</sup> (suspension ophtalmique de népafénac, 0,3 %) est indiqué pour le traitement de la douleur et de l'inflammation qui sont associées à l'extraction de la cataracte.

**Personnes âgées (≥ 65 ans) :**

On n'a observé aucune différence d'innocuité et d'efficacité entre les patients âgés et les plus jeunes.

**Enfants et adolescents (< 18 ans) :**

L'innocuité et l'efficacité d'ILEVRO n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents. L'utilisation d'ILEVRO est déconseillée chez ces patients.

**CONTRE-INDICATIONS**

La suspension ophtalmique 0,3 % ILEVRO (népafénac) est contre-indiquée chez les patients qui :

- sont hypersensibles au népafénac, à tout ingrédient de la formulation ou à tout composant du contenant (pour la liste complète, voir la section « Formes posologiques, composition et présentation » de la monographie de produit)
- sont hypersensibles à tout autre médicament anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS)
- ont des crises d'asthme, d'urticaire ou de rhinite aiguë déclenchées par l'acide acétylsalicylique ou par d'autres AINS.

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Informations générales**

L'utilisation des AINS topiques peut se traduire par une kératite. Chez certains patients sensibles, l'utilisation continue d'AINS topiques peut produire une dégradation épithéliale, un amincissement de la cornée, une érosion cornéenne, une ulcération ou une perforation de la cornée. Ces événements peuvent menacer la vue. Les patients présentant des signes de dégradation de l'épithélium cornéen devraient arrêter immédiatement l'utilisation de la suspension ophtalmique 0,3 % ILEVRO (népafénac) et devraient faire l'objet d'une surveillance étroite de l'état de leur cornée.

Il existe un potentiel de sensibilité croisée au népafénac et à l'acide acétylsalicylique, aux dérivés de l'acide phénylacétique et à d'autres AINS. Il convient donc d'utiliser le népafénac avec prudence chez toute personne ayant déjà présenté des signes de sensibilité à ces médicaments.

Les AINS topiques, dont ILEVRO, peuvent ralentir ou retarder la cicatrisation. Les corticostéroïdes topiques sont aussi connus pour avoir cet effet. L'utilisation concomitante d'AINS topiques et de corticostéroïdes topiques peut donc augmenter le risque de problèmes de cicatrisation.

L'innocuité d'ILEVRO n'a pas été évaluée chez l'humain en cas de prétraitement de plus d'un jour avant l'opération de la cataracte, lorsque la durée du traitement dépasse deux semaines ou si la fréquence d'administration est supérieure à une fois par jour.

### **Hématologie**

Certains AINS, dont ILEVRO, présentent un potentiel d'allongement du temps de saignement en interférant avec l'agrégation plaquettaire. On a signalé que les AINS ophtalmiques pouvaient causer une augmentation du saignement des tissus oculaires (hyphémas compris) en conjonction avec une opération de chirurgie oculaire.

On recommande d'utiliser ILEVRO avec prudence chez les patients qui ont une tendance connue à saigner ou qui reçoivent des médicaments pouvant allonger le temps de saignement.

### **Ophtalmologie**

L'utilisation d'AINS topiques, dont ILEVRO, peut se traduire par une kératite. Chez certains patients sensibles, l'utilisation continue d'AINS topiques peut provoquer une dégradation de l'épithélium et un amincissement, une érosion, une ulcération ou une perforation de la cornée. Ces événements peuvent menacer la vue. Il convient donc d'arrêter immédiatement ILEVRO et de surveiller étroitement l'état de la cornée chez les patients présentant des signes de dégradation de l'épithélium cornéen.

L'expérience post-commercialisation des AINS topiques montre que les patients qui ont subi une opération oculaire compliquée ou des opérations chirurgicales oculaires répétées sur une courte période ou qui présentent une dénervation cornéenne, des pertes épithéliales cornéennes, un diabète, une affection de la surface oculaire (syndrome de l'œil sec, par exemple) ou une polyarthrite rhumatoïde sont exposés à un risque accru d'effets cornéens indésirables pouvant

menacer leur vue. Les AINS topiques doivent être utilisés avec prudence chez ces patients. L'expérience de post-commercialisation suggère aussi que l'utilisation prolongée des AINS topiques peut augmenter chez ces patients le risque et la sévérité des effets cornéens indésirables.

Enfin, l'expérience post-commercialisation des AINS topiques suggère que l'utilisation de ces médicaments pendant plus d'un jour avant une opération chirurgicale ou pendant plus de 14 jours après une opération peut augmenter le risque et l'intensité des événements cornéens indésirables.

Le port de lentilles cornéennes est déconseillé durant la période postopératoire suivant une extraction de cataracte. Par conséquent, on ne doit pas porter de lentilles cornéennes pendant un traitement par ILEVRO. En outre, ILEVRO contient du chlorure de benzalkonium, qui peut causer des irritations oculaires et qui a l'effet connu de décolorer les lentilles cornéennes souples.

ILEVRO peut causer un flou temporaire de la vue ou d'autres perturbations visuelles qui peuvent réduire la capacité à conduire un véhicule ou à utiliser une machine. Si la vue devient floue à l'instillation, le patient doit attendre qu'elle soit redevenue claire avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

### **Fonction sexuelle/reproduction**

On ne dispose d'aucune donnée adéquate concernant l'effet de l'emploi d'ILEVRO sur la fertilité humaine.

### **Populations particulières**

#### **Femmes enceintes :**

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez la femme enceinte. Des études du népafénac chez l'animal ont montré une toxicité pour la reproduction. On ignore quel peut être le risque potentiel chez l'humain.

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut affecter négativement la grossesse, le développement embryonnaire ou fœtal, la parturition et/ou le développement postnatal. Par conséquent, l'utilisation d'ILEVRO durant la grossesse est déconseillée.

**Femmes qui allaitent :** On ignore si le népafénac est excrété dans le lait maternel après son administration par voie topique oculaire. Les études chez l'animal ont révélé une excrétion de népafénac dans le lait de rates gravides maternel après son administration par voie orale. Il convient donc d'être prudent en administrant ILEVRO à une femme qui allaite.

**Enfants et adolescents :** L'innocuité et l'efficacité d'ILEVRO chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies. On déconseille son utilisation chez ces patients tant qu'on ne disposera pas de données plus complètes.

**Personnes âgées :** On n'a observé aucune différence globale d'innocuité et d'efficacité entre les patients âgés et les patients plus jeunes.

## RÉACTIONS INDÉSIRABLES

### Aperçu des réactions indésirables au médicament

Lors d'études cliniques contrôlées, une de phase 3 et une de phase 2, portant sur 1339 patients exposés à ILEVRO (suspension ophtalmique de népafénac, 0,3 %), on a noté chez 157 (11,8 %) patients exposés à ILEVRO 205 événements indésirables. On a identifié des événements indésirables considérés comme reliés à ILEVRO chez 3 (0,2 %) patients. Ces réactions indésirables au médicament ont amené l'arrêt du traitement chez 1 (0,1 %) patient. Aucune réaction indésirable grave reliée à ILEVRO n'a été signalée durant ces études.

### Réactions indésirables au médicament lors des 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.*

Lors d'études cliniques contrôlées, une de phase 3 et une de phase 2, ILEVRO a été administré à 1339 patients à la dose d'une goutte une fois par jour, pendant 15 jours en moyenne, après une opération de la cataracte.

Les événements indésirables apparus le plus souvent sous traitement, indépendamment de toute association causale, se produisant à un taux  $\geq 1,0$  %, comprenaient des maux de tête et une augmentation de la pression intra-oculaire. Les maux de tête étaient observés chez 27 (2,0 %) patients traités par ILEVRO, contre 13 (1,6 %) patients traités par la suspension ophtalmique 0,1 % NEVANAC<sup>MD</sup> (népafénac) et 5 (1,1 %) patients traités par le véhicule du népafénac à 0,3 %. Une augmentation de la pression intra-oculaire a été observée chez 15 (1,1 %) patients malades soignés avec ILEVRO, contre 7 (0,9 %) patients traités par NEVANAC et 1 (0,2 %) patient traité par le véhicule du népafénac à 0,3 %. Les augmentations de la pression intra-oculaire se résolvaient habituellement dans les 5 jours suivant le début du traitement (3 jours après l'opération). Tous les événements indésirables, comme les maux de tête ou l'augmentation de la pression intra-oculaire, étaient considérés comme d'intensité légère à modérée.

Le tableau 1 présente toutes les réactions indésirables observées chez les patients exposés à ILEVRO. Aucune réaction indésirable reliée au traitement n'a été signalée avec une fréquence  $> 0,1$  % chez ces patients. Toutes les réactions indésirables au médicament étaient considérées comme d'intensité légère à modérée.

**Tableau 1 : Réactions indésirables reliées au traitement**

Terme MedDRA privilégié (Version 14.1)	Népaflénac 0,3 % 1 fois/jour n = 1339 (%)	Véhicule du népaflénac 0,3 % 1 fois/jour n = 455 (%)	NEVANAC 0.1% 3 fois/jour n = 819 (%)	Véhicule de NEVANAC 3 fois/jour n = 205 (%)	Népaflénac 0.1% 1 fois/jour n = 506 (%)
<b>Troubles oculaires</b>					
douleur oculaire	1 (0,1)			1 (0,5)	
œdème des paupières		1 (0,2)			
sensation de corps étranger dans les yeux		1 (0,2)			
kératite ponctuée	1 (0,1)				
<b>Troubles du système immunitaire</b>					
hypersensibilité	1 (0,1)				

Lors de 16 études cliniques, NEVANAC a été administré à 2309 patients à la dose d'une goutte (1/fois/jour, 2/fois/jour, 3 fois/jour ou 4 fois/jour). Le tableau 2 présente les réactions indésirables les plus fréquentes (> 0,1 %) chez les patients exposés à NEVANAC. Aucune réaction indésirable au médicament liée au traitement n'a été signalée avec une fréquence  $\geq 1$  % chez les patients exposés à NEVANAC.

**Tableau 2 : Réactions indésirables au médicament liées au traitement > 0,1 %**

Terme MedDRA privilégié (version 14.1)	NEVANAC 0,1 % n = 2309 (%)
<b>Troubles oculaires</b>	
Kératite ponctuée	10 (0,4)
Sensation de corps étranger dans les yeux	5 (0,2)
Encroûtement de la marge des paupières	4 (0,2)
Douleur oculaire	4 (0,2)

**Réactions indésirables moins fréquentes à NEVANAC durant les études cliniques ( $\leq 0,1$  %)**

**Troubles oculaires** : blépharite, vision floue, hyperhémie conjonctivale, conjonctivite allergique, effusion de la choroïde, dépôts cornéens, trouble cornéen, défaut épithélial de la cornée, érosion cornéenne, yeux secs, écoulement des yeux, prurit oculaire, iritis, kératite, augmentation du larmoiement, photophobie, gêne oculaire.

**Troubles gastro-intestinaux** : sécheresse de la bouche, nausées

**Troubles du système immunitaire** : hypersensibilité

**Investigations** : augmentation de la pression intra-oculaire

**Troubles du système nerveux** : maux de tête

**Troubles des tissus cutanés et sous-cutanés** : cutis laxa, dermatite allergique

**Résultats anormaux en hématologie et en chimie clinique**

ILEVRO n'avait aucun effet cliniquement pertinent sur les paramètres de laboratoire.

**Réactions indésirables observées après commercialisation**

Certaines réactions indésirables, identifiées après commercialisation, n'avaient pas été observées lors des études cliniques avec NEVANAC. Ce sont en particulier : perforation de la cornée,

kératite ulcéreuse, amincissement de la cornée, altération de la cicatrisation (cornée), réduction de l'acuité visuelle, cicatrice cornéenne, abrasion de la cornée, opacité de la cornée, gonflement de l'œil, irritation oculaire, hyperémie oculaire, étourdissements, vomissements, hausse de la pression artérielle.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

Ni le népafénac, ni l'amfénac n'inhibent l'activité métabolique *in vitro* de l'important système enzymatique du cytochrome P450 humain (isoenzymes CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 et CYP3A4) à des concentrations atteignant 300 ng/mL. Par conséquent, des interactions avec des médicaments concomitants métabolisés par des isoenzymes CYP sont improbables. Les interactions avec d'autres médicaments par fixation de protéines sont aussi improbables.

### **Interactions avec d'autres médicaments**

ILEVRO (suspension ophtalmique de népafénac, 0,3 %) peut être administré en conjonction avec d'autres médicaments ophtalmiques topiques tels les bêtabloquants, les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, les agonistes alpha, les cycloplégiques et les mydriatiques.

L'administration d'ILEVRO en conjonction avec des analogues de prostaglandine n'a fait l'objet d'aucune évaluation au cours des études cliniques. On ne prévoit aucune interaction entre ILEVRO et les analogues de prostaglandine après l'administration oculaire topique.

Il existe un potentiel de sensibilité croisée à l'acide acétylsalicylique, aux dérivés de l'acide phénylacétique et à d'autres agents anti-inflammatoires non stéroïdiens.

L'utilisation concomitante d'un AINS topique et de corticostéroïdes topiques peut augmenter le potentiel de complications de la cicatrisation. L'utilisation d'ILEVRO avec des médicaments qui prolongent le temps de saignement peut augmenter le risque d'hémorragie.

### **Interactions avec la nourriture**

On ne prévoit aucune interaction avec la nourriture après l'administration oculaire topique.

### **Interactions avec des plantes médicinales**

On ne prévoit aucune interaction avec les produits à base d'herbes médicinales après l'administration oculaire topique.

### **Interaction avec des tests de laboratoire**

On ne prévoit aucune interaction avec les tests de laboratoire après l'administration oculaire topique.



## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

La suspension ophtalmique 0,3 % ILEVRO (népafénac) n'a pas été étudiée chez des patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale. Le népafénac est éliminé surtout par biotransformation et l'exposition générale est très faible après l'administration oculaire topique. Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez ces patients.

### **Dose recommandée et ajustement de la posologie**

Bien agiter la bouteille avant l'usage. Instiller une seule goutte d'ILEVRO dans l'œil affecté ou dans les deux yeux, une fois par jour, en commençant la veille de l'opération de la cataracte, en continuant le jour de l'opération et pendant deux semaines par la suite. Administrer une goutte supplémentaire 30 à 120 minutes avant l'opération.

L'innocuité et l'efficacité d'ILEVRO n'ont pas été évaluées pour les durées de traitement de plus de 2 semaines ou les fréquences d'administration supérieure à une fois par jour.

### **Dose oubliée**

Si une dose a été oubliée, instiller une seule goutte dans l'œil dès qu'on se rend compte de l'oubli, puis revenir à l'administration normale. Ne pas prendre une double dose pour compenser une dose oubliée.

### **Administration**

ILEVRO a été administré en toute sécurité en conjonction avec d'autres médicaments ophtalmiques : antibiotiques, anesthésiques, bêtabloquants, inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, agonistes alpha, cycloplégiques et mydriatiques. Étant donné que l'administration d'ILEVRO en conjonction avec des analogues de prostaglandine n'a fait l'objet d'aucune étude, n'utiliser les médicaments dans ces conditions que si l'avantage l'emporte sur tout risque potentiel.

Si on utilise deux médicaments ophtalmiques topiques ou plus, les médicaments doivent être administrés à 5 minutes d'intervalle au moins.

Le port des lentilles cornéennes est déconseillé durant la période suivant l'opération de la cataracte. On ne doit donc pas porter de lentilles cornéennes durant un traitement par ILEVRO.

Pour éviter de contaminer le compte-gouttes et la solution, on doit veiller à ne pas toucher les paupières, le pourtour de l'œil et les autres surfaces avec l'extrémité du compte-gouttes. Fermer hermétiquement la bouteille après l'usage.

## **SURDOSAGE**

En cas de surdosage topique, rincer l'œil (les yeux) à l'eau courante tiède pour éliminer le médicament.

L'ingestion accidentelle par un enfant du contenu (3 mL) d'une bouteille de 4 mL de suspension ophtalmique 0,3 % ILEVRO (népafénac) (dose totale de 9 mg pour un format de remplissage de 3 mL) s'accompagne d'un risque minime d'effet indésirable. La dose d'amfénac sodique (FENAZOX, commercialisé au Japon depuis 1986), recommandée pour les adultes, est d'un à quatre comprimés de 50 mg par jour. Cette dose représente 1 à 4 mg/kg par jour pour une personne de 50 kg. Si un enfant de 20 kg ingère le contenu d'une bouteille de 4 mL (3 mL de suspension) d'ILEVRO, la dose équivalente est de 0,45 mg/kg, soit 11 % à 45 % seulement de la dose recommandée pour les adultes.

Contactez le centre antipoison régional si on soupçonne un surdosage.
---

## **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mécanisme d'action**

Le népafénac est un médicament anti-inflammatoire non-stéroïdien (AINS) qui inhibe l'action des enzymes, les cyclooxygénases (COX), responsables de la biosynthèse des prostaglandines et d'autres prostanoides. Les hydrolases oculaires convertissent le népafénac en amfénac, qui est également un AINS. Le népafénac et l'amfénac inhibent tous deux l'action de la COX-1 et de la COX-2, avec une plus grande sélectivité pour la COX-1. Le népafénac inhibe les COX de manière réversible, indépendante du temps, alors que l'amfénac inhibe les COX de manière irréversible, dépendant du temps (voir la sous-section « Pharmacodynamie animale » à la section « PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE »). L'inhibition irréversible, dépendant du temps, des enzymes COX par l'amfénac peut avoir des conséquences cliniques importantes en ce qui a trait à l'efficacité et l'innocuité de la suspension ophtalmique 0,3 % ILEVRO (népafénac).

## Pharmacodynamie

Une dose oculaire topique unique de népafénac à 0,1 % ou à 0,3 % chez le lapin a produit une inhibition significative et prolongée de la synthèse de la PGE2 dans l'iris/corps ciliaire (ICC), avec une inhibition voisine du maximum entre 0,5 heure et 12 heures et une inhibition de 60 % environ, 24 heures après l'administration. L'inhibition soutenue de la synthèse de prostaglandine dans l'ICC est corrélée avec l'inhibition irréversible des enzymes COX par l'amfénac. On a aussi montré que le népafénac, comme l'amfénac, produit une inhibition effective et prolongée de la dégradation de la barrière hémato-aqueuse induite par paracentèse chez le lapin. Dans la rétine/choroïde, le népafénac s'est accompagné d'une inhibition de 65 % à 90 % de la synthèse de la PGE2 à 1,3 heure, mais l'inhibition était de 10 % environ 3 heures après une dose oculaire topique unique de népafénac à 0,1 % chez le lapin. Le népafénac administré par voie topique dans les yeux de lapin inhibe donc la formation de prostaglandine dans les segments antérieur et postérieur de l'œil. Chez l'animal, le taux et la durée de l'inhibition de la PGE2 observés après une dose oculaire topique unique de népafénac à 0,1 % sont considérablement inférieurs et plus courts dans la rétine/choroïde, respectivement, que dans l'ICC (voir la sous-section « Pharmacodynamie animale » à la section « PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE »).

## Pharmacocinétique

**Tableau 3 : Paramètres pharmacocinétiques dans le plasma après l'administration d'ILEVRO par voie topique dans les yeux de sujets en bonne santé**

	<b>C<sub>max</sub></b> (ng/mL)	<b>T<sub>max</sub></b> (h)	<b>ASC<sub>0-inf</sub></b> (ng•h/mL)	<b>t<sub>1/2</sub></b> (h)
<b>Népafénac</b>	0,847 ± 0,269	0,42 (0,33 – 0,75)	1,43 ± 0,533	0,74 (0,49 – 1,85)
<b>Amfénac</b>	1,13 ± 0,419	0,75 (0,5 – 1,00)	3,70 ± 1,43	6,26 (3,28 – 10,55)

T<sub>max</sub> et t<sub>1/2</sub> sont exprimés comme les médianes d'intervalles (de minimum à maximum)

**Absorption générale :** Après l'administration d'une goutte d'ILEVRO une fois par jour pendant 4 jours dans les deux yeux de sujets en bonne santé, on a observé dans les 30 minutes une concentration plasmatique faible, mais mesurable de népafénac et d'amfénac chez la majorité des sujets. Les C<sub>max</sub> plasmatiques moyennes du népafénac et de l'amfénac à l'état stationnaire étaient respectivement de 0,847 ± 0,269 ng/mL 0,42 heure après l'administration oculaire et de 1,13 ± 0,491 ng/mL 0,75 heure après l'administration oculaire (tableau 3).

**Distribution oculaire et générale :** Les demi-vies oculaires et les potentiels d'accumulation oculaire du népafénac et de l'amfénac n'ont pas été établis chez des humains traités par ILEVRO (voir la sous-section « Pharmacocinétique animale » à la section « PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE »).

Les concentrations maximums ( $C_{\max}$ ) de népafénac et d'amfénac dans la plupart des tissus oculaires de lapin sont atteintes dans les 30 à 60 minutes après l'administration d'une seule dose oculaire d'ILEVRO. Les niveaux d'exposition ( $C_{\max}$  et  $ASC_{0-t}$ ) au népafénac et à l'amfénac dans les sites d'administration (cornée et conjonctive) sont nettement plus élevés que dans les autres tissus oculaires. On retrouve une quantité significative d'amfénac dans la cornée et dans la conjonctive, ce qui indique un haut degré de transformation métabolique du népafénac dans ces tissus. L'exposition des tissus internes est bien plus élevée dans le segment antérieur de l'œil que dans le segment postérieur. Le niveau d'exposition le plus élevé de tous les tissus oculaires internes a été observé dans l'iris/corps-ciliaire (ICC). La  $C_{\max}$  et l' $ASC_{0-t}$  du népafénac ou de l'amfénac étaient les plus basses dans la rétine et l'humeur vitrée et au moins 13 fois inférieures à celles de l'ICC (voir la sous-section « Pharmacocinétique animale » à la section « PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE »).

Les demi-vies d'élimination terminale ( $t_{1/2}$ ) du népafénac et de l'amfénac dans de nombreux tissus du segment antérieur de l'œil chez le lapin sont relativement longues (jusqu'à 32 heures) (voir la sous-section « Pharmacocinétique animale » de la section « PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE »). Les demi-vies du népafénac et de l'amfénac dans le plasma humain sont estimées à 0,74 heure et à 6,26 heures, respectivement, après l'administration oculaire topique d'ILEVRO (tableau 3).

Le népafénac a une affinité modérée de fixation aux protéines plasmatiques, contrairement à l'amfénac dont l'affinité de fixation est forte. *In vitro*, les taux de fixation du népafénac et de l'amfénac étaient de 83,5 % et de 99,1 %, respectivement.

Les études chez le rat ont montré que les dérivés du médicament radiomarqué se distribuent largement dans l'organisme après l'administration d'une dose orale unique ou de doses orales multiples de népafénac- $C^{14}$ .

**Métabolisme :** Le népafénac administré par voie topique dans l'œil est rapidement hydrolysé par les hydrolases oculaires pour produire le métabolite actif, l'amfénac, surtout dans la cornée et dans la conjonctive (voir la section « PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE »). Ensuite, l'amfénac subit une transformation extensive en métabolites plus polaires faisant intervenir l'hydroxylation de l'anneau aromatique, aboutissant à la formation de glucuroconjugués.

Les analyses de radiochromatographie avant et après l'hydrolyse par la  $\beta$ -glucuronidase montrent que, à l'exception de l'amfénac, tous les métabolites se présentent sous la forme de glucuroconjugués. L'amfénac est le métabolite plasmatique principal, représentant 13 % environ de la radioactivité totale dans le plasma. Le deuxième métabolite plasmatique (en abondance) qu'on a identifié est le 5-hydroxynépafénac, correspondant à 9 % environ de la radioactivité totale à la  $C_{\max}$ .

**Excrétion :** L'administration orale de népafénac- $C^{14}$  à des volontaires en bonne santé a permis de constater que l'excrétion urinaire était la principale voie d'élimination de la radioactivité, représentant 85,5 % environ de la dose, alors que l'excrétion fécale ne représentait que 6,2 % environ de la dose. Les quantités de népafénac et d'amfénac dans l'urine n'étaient pas quantifiables.

### **Populations et conditions particulières**

**Enfants et adolescents :** ILEVRO n'a pas été évalué en pédiatrie.

**Personnes âgées :** On n'a observé aucune différence globale d'innocuité et d'efficacité entre les patients âgés et les patients plus jeunes.

**Sexe :** Les différences entre les sexes observées en pharmacocinétique plasmatique du népafénac et de l'amfénac étaient faibles et sans pertinence clinique.

**Race :** La comparaison des données de pharmacocinétique du népafénac et de l'amfénac après une dose unique et à l'état stationnaire chez des sujets japonais et non japonais en bonne santé indique qu'il n'y a aucune différence cliniquement significative entre les ethnies en ce qui a trait à l'exposition générale au népafénac ou à l'amfénac après l'administration oculaire topique d'ILEVRO.

**Insuffisances rénale et hépatique :** ILEVRO n'a pas été étudié chez des patients présentant une maladie hépatique ou une insuffisance rénale. L'exposition générale est très faible après une administration oculaire topique et aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez ces patients.

### **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Entreposer le médicament entre 2° C et 25° C. Jeter la bouteille 28 jours après l'ouverture.

### **INSTRUCTIONS DE MANUTENTION SPÉCIALES**

Aucune.

### **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET PRÉSENTATION**

La suspension ophtalmique 0,3 % ILEVRO (népafénac) contient un ingrédient actif, le népafénac à 0,3 %, (3 mg/mL), un agent de conservation, le chlorure de benzalkonium à 0,005 %, et des ingrédients inactifs : acide borique, propylène glycol, carbomère 974P, chlorure de sodium, guar, carmellose sodique, édétate disodique, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique (pour ajuster le pH) et eau purifiée.

ILEVRO est présenté dans une bouteille blanche ronde ou ovale de 4 mL en polyéthylène basse densité, avec un bouchon compte-gouttes en polyéthylène basse densité naturel. La bouteille ronde a un capuchon blanc en polypropylène et la bouteille ovale a un capuchon blanc ou gris en polypropylène. Pour la bouteille ronde, la protection contre l'effraction est assurée par un dispositif de fermeture comportant une jupe allongée, immobilisée par le fini de la bouteille, qui se détache du dispositif de fermeture à l'ouverture. Si après avoir enlevé le capuchon, le collet antieffraction est détaché, l'enlever avant d'utiliser le produit.

Dans le cas de la bouteille ovale, le dispositif antieffraction consiste en une bande thermorétractée entourant la zone de la fermeture et du col de l'emballage.

Contenu net : 3 mL de suspension dans une bouteille de 4 mL.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

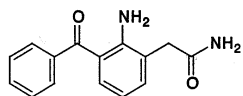
#### Substance active

Nom commun : népafénac

Nom chimique : 2-amino-3-benzoylbenzène acétamide/  
2-(2-amino-3-benzoylphényl) acétamide

Formule et masse moléculaires : C<sub>15</sub> H<sub>14</sub> N<sub>2</sub> O<sub>2</sub>; 254,28

Formule structurelle:



Propriétés physico-chimiques : Le népafénac, la substance active, se présente comme une poudre ou des cristaux jaunes.

### ÉTUDES CLINIQUES

#### Données démographiques et conception des études

Le développement clinique de la suspension ophtalmique 0,3 % ILEVRO<sup>MD</sup> (népafénac) reposait sur l'ensemble des travaux compilés pour l'approbation de la suspension ophtalmique 0,1 % NEVANAC<sup>MD</sup> (népafénac), en plus d'études cliniques pivot, une de phase 3 et une de phase 2, et d'une étude de pharmacocinétique clinique utilisant ILEVRO.

Deux études prospectives d'efficacité pivot, multicentriques, randomisées, à double insu, à groupes parallèles, contrôlées par placebo, de conceptions semblables (C-09-055 et C-11-003) ont évalué l'effet d'ILEVRO sur la douleur et l'inflammation oculaires suivant l'extraction d'une cataracte et l'implantation d'une lentille intra-oculaire (LIO) dans la chambre postérieure. La population de l'étude était composée de patients de 18 ans et plus, présentant une cataracte et prévoyant de subir en une fois une opération unilatérale, l'extraction de la cataracte par phacoémulsification, suivie de l'implantation d'une lentille intra-oculaire dans la chambre postérieure. Étaient exclus des études, les patients ayant des antécédents de maladie oculaire inflammatoire chronique ou récurrente, de traumatisme dans l'œil à opérer ou d'utilisation de corticostéroïdes par voie oculaire topique, par inhalation ou par voie générale (dans les 14 jours précédant l'opération), d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens (dans les 7 jours précédant l'opération) ou de prostaglandines (dans les 4 jours précédant l'opération).

ILEVRO était administré une fois par jour, en commençant la veille de l'opération de la cataracte et en continuant le jour de l'opération et pendant les deux premières semaines suivant l'opération. Le jour de l'opération, une goutte était administrée de 30 minutes à deux heures avant l'opération.

Les données démographiques des patients et les caractéristiques des patients à la base étaient semblables dans les deux études et n'étaient pas notablement différentes entre les groupes de traitement en ce qui a trait à l'âge, au sexe ou à la race (tableau 4).

Environ 73 % des patients avaient plus de 65 ans et 86 % étaient de race blanche. Il y avait une prédominance de femmes (57 %), ce qui est caractéristique des populations âgées.

**Tableau 4 : Résumé des données démographiques des patients opérés de la cataracte lors des études cliniques pivot**

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n=nombre)	Âge moyen (Plage)	Sexe	Race
<b>C-09-055</b> Innocuité et efficacité	Prospective, randomisée, à double insu, contrôlée par placebo, à groupes parallèles	Une goutte 3 fois/jour de népafénac 0,1 % ou de placebo Une goutte 1 fois/jour de népafénac 0,3 % ou de placebo / oculaire topique / 16 jours <sup>1</sup>	n = 2022 (intention de traiter)	68,9 ans (20 – 92 ans)	866 M 1156 F	A=106 B=152 C=1755 H=n.d. O=9
<b>C-11-003</b> Innocuité et efficacité	Prospective, randomisée, à double insu, contrôlée par placebo, à groupes parallèles	Une goutte 1 fois/jour de népafénac 0,3 % ou de népafénac 0,1 % ou de placebo / oculaire topique / 16 jours <sup>1</sup>	n = 1257 (intention de traiter)	69,3 ans (21 - 94 ans)	532 M 725 F	A=78 B=94 C=1081 H=n.d. O=4

A = asiatiques; B = noirs; C = blancs; H = hispaniques; O = autres

<sup>1</sup> Administration commencée 1 jour avant l'opération.

## Résultat des études

Dans ces deux études cliniques pivot, 3462 patients ont été randomisés, 3324 recevant un des traitements suivants : suspension ophtalmique ILEVRO (N = 1339), véhicule d'ILEVRO (N



= 455), suspension ophtalmique NEVANAC (N = 1325) ou véhicule de NEVANAC (N =206). Au total, 1238 patients (89,0 %) ont été exposés à la suspension ophtalmique ILEVRO 1 fois/jour pendant 16 jours.

Dans chacune des deux études pivots d'efficacité (C-09-055 et C-11 -003), on a utilisé la présence de cellules et de protéines dans l'humeur aqueuse, caractéristiques de l'inflammation oculaire, comme la base d'évaluation de l'efficacité du médicament. Les cellules et les protéines dans l'humeur aqueuse ont été évaluées au biomicroscope (lampe à fente). Les cellules présentes dans l'humeur aqueuse ont été catégorisées par l'investigateur sur une échelle de 5 points, le « tyndall cellulaire », et les protéines, sur une échelle de 4 points, le « tyndall protéique ». Les échelles étaient conçues pour distinguer entre les différents degrés d'inflammation du segment antérieur à la suite d'une opération de la cataracte et pour indiquer le moment où l'inflammation est guérie (c.-à-d., un score de 0 pour le « tyndall cellulaire » indiquant l'absence de cellules et un score de 0 pour le « tyndall protéique » indiquant l'absence de protéines).

Une évaluation subjective de la douleur oculaire par l'investigateur sur une échelle de 6 points servait de variable d'efficacité secondaire dans C-09-055 et de variable d'efficacité tertiaire (soutien) dans C-11-003. Les échelles avaient pour but de distinguer entre les différents niveaux de douleur oculaire qui peuvent être observés après une opération de cataracte et servaient aussi d'élément dans la détermination des échecs de traitement.

**Tableau 5 : Résultats de l'étude C-09-055**

**C-09-055 : Évaluation clinique de la suspension ophtalmique de népafénac 0,3 % dans la prévention et le traitement de l'inflammation et de la douleur oculaire après une opération de la cataracte**

**Le népafénac 0,3 % administré une fois par jour est non-inférieur à NEVANAC administré 3 fois par jour pour le traitement de la douleur et de l'inflammation après une opération de la cataracte.**

Résultat primaire

- Le népafénac 0,3 % et NEVANAC sont supérieurs à leurs véhicules respectifs pour la prévention et le traitement de l'inflammation oculaire;
- Le népafénac 0,3 % est non inférieur à NEVANAC comme le montre le pourcentage des guérisons le jour 14 après l'opération (limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (2 limites) pour la différence entre les traitements de -6,42 %) (per protocole).

**Patients guéris au jour 14 (intention de traiter)**

Népafénac 0,3 %		Véhicule du népafénac 0,3 %			NEVANAC		Véhicule de NEVANAC		
N	n (%)	N	n (%)	Valeur p	N	n (%)	N	n (%)	Valeur p
807	552 (68,4)	197	67 (34,0)	< 0,0001	811	568 (70,0)	205	73 (35,6)	< 0,0001

La guérison est définie comme un score de 0 pour les cellules et pour les protéines au jour 14 (LOCF).

N est le nombre de patients dont on détient toutes les données postopératoires; n est le nombre de patients guéris.

La valeur p repose sur le test de Cochran-Mantel-Haenszel en tenant compte du site.

**Résultats de non-infériorité – Patients guéris au jour 14 (per protocole)**

Népafénac 0,3 %		NEVANAC		IC 95%	Valeur p
N	n (%)	N	n (%)		
761	531 (69,8)	760	546 (71,8)	(-6,24; 2,64)	< 0,0001

La guérison est définie comme un score de 0 pour les cellules et pour les protéines au jour 14 (LOCF).

N est le nombre de patients dont on détient toutes les données postopératoires; n est le nombre de patients guéris.

Marge de non-infériorité de -10 %.

La valeur p repose sur la méthode utilisée par Yanagawa, Tango et Hiejima pour démontrer la non-infériorité.

Résultat secondaire

- Le népafénac 0,3 % et NEVANAC sont supérieurs à leurs véhicules respectifs pour la prévention et le traitement de la douleur oculaire;
- Le népafénac 0,3 % est non inférieur à NEVANAC comme le montre le pourcentage de patients sans douleur le jour 14 après l'opération (limite inférieure de l'intervalle de confiance 95 % (2 limites) pour la différence entre les traitements de -3,63 %) (per protocole).

**Patients sans douleur au jour 14 (intention de traiter)**

Népafénac 0,3 %		Véhicule du népafénac 0,3 %			NEVANAC		Véhicule de NEVANAC		
N	n (%)	N	n (%)	Valeur p	N	n (%)	N	n (%)	Valeur p
807	734 (91,0)	197	98 (49,7)	< 0,0001	811	737 (90,9)	205	115 (56,1)	< 0,0001

L'absence de douleur est définie comme un score de 0 lors de l'évaluation de la douleur oculaire par l'investigateur au jour 14 (LOCF).

N est le nombre de patients dont on détient toutes les données postopératoires; n est le nombre de patients guéris.

La valeur p repose sur le test de Cochran-Mantel-Haenszel en tenant compte du site.

**Résultats de non-infériorité – Patients sans douleur au jour 14 (per protocole)**

Népafénac 0,3 %		NEVANAC		IC 95%	Valeur p
N	n (%)	N	n (%)		
761	701 (92,1)	760	699 (92,0)	(-3,63; 2,34)	< 0,0001

L'absence de douleur est définie comme un score de 0 lors de l'évaluation de la douleur oculaire par l'investigateur au jour 14 (LOCF). N est le nombre de patients dont on détient toutes les données postopératoires; n est le nombre de patients guéris. Marge de non-infériorité de -10 %. La valeur p repose sur la méthode utilisée par Yanagawa, Tango et Hiejima pour démontrer la non-infériorité.

Résultats de soutien

- Le népafénac 0,3 % et NEVANAC sont supérieurs à leurs véhicules respectifs selon le pourcentage cumulatif des patients guéris à partir du jour 7 après l'opération (p < 0,0001);
- Le népafénac 0,3 % et NEVANAC sont supérieurs à leurs véhicules respectifs selon le pourcentage cumulatif des patients sans douleur à chaque visite postopératoire (jours 1, 3, 7, 14) (p < 0,0001).

**Tableau 6 : Résultats de l'étude C-11-003**

**C-11-003 : Évaluation clinique de la suspension ophtalmique de népafénac 0,3 % comparée à la suspension ophtalmique de népafénac 0,1 % et au véhicule pour la prévention et le traitement de l'inflammation et de la douleur oculaires associées à l'opération de la cataracte**

**Le népafénac 0,3 % est supérieur à son véhicule en ce qui a trait au traitement de l'inflammation et de la douleur associées à l'opération de la cataracte.**

Résultat primaire

- Le népafénac 0,3 % est supérieur à son véhicule en ce qui a trait à la prévention et au traitement de l'inflammation oculaire;

**Patients guéris au jour 14 (intention de traiter)**

Népafénac 0,3 %		Véhicule Népafénac 0,3 %		Valeur p
N	n (%)	N	n (%)	
512	331 (64,6)	252	63 (25,0)	< 0,0001

La guérison est définie comme un score de 0 pour les cellules et pour les protéines au jour 14 (LOCF). N est le nombre de patients dont on détient toutes les données postopératoires; n est le nombre de patients guéris. La valeur p repose sur le test de Cochran-Mantel-Haenszel en tenant compte du site.

Résultats de soutien

- Le népafénac 0,3 % est supérieur à son véhicule d'après le pourcentage cumulatif des guérisons à partir du jour 7 après l'opération (p < 0,0001);
- Le népafénac 0,3 % est supérieur à son véhicule à toutes les visites d'après le pourcentage cumulatif des patients qui étaient sans douleur

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacodynamie animale

#### *Mécanisme d'action*

L'inhibition des cyclooxygénases (COX) est considérée comme le mécanisme des effets thérapeutiques du népafénac et de l'amfénac. Des études *in vitro* ont démontré que le népafénac et l'amfénac produisaient une inhibition instantanée réversible des enzymes COX (COX-1 et COX-2). Les valeurs de la  $CI_{50}$  (concentration inhibitrice médiane) augmentent dans l'ordre suivant : népafénac (9,7  $\mu$ M pour la COX-1 et 85  $\mu$ M pour la COX-2) < amfénac (16,9  $\mu$ M pour la COX-1 et 180  $\mu$ M pour la COX-2) < kétorolac (51  $\mu$ M pour la COX-1 et 510  $\mu$ M pour la COX-2). La sélectivité du pouvoir d'inhibition instantanée pour la COX-1 était de 5 ou 6 avec les trois composés. Surtout, l'amfénac (mais pas le népafénac) a lui aussi une inhibition dépendant du temps et irréversible, le degré d'inhibition étant proportionnel à la durée de pré-exposition à l'enzyme COX. L'inhibition par l'amfénac est plus sélective pour la COX-1 que pour la COX-2 et demeure soutenue du fait de la fixation irréversible aux enzymes COX. L'amfénac apparaît plus active dans une telle inhibition que le kétorolac.

#### *Effets pharmacodynamiques sur les structures de la chambre antérieure de l'œil*

Le népafénac administré par voie topique dans les yeux d'animaux à dose thérapeutique produit une inhibition notable et prolongée de la synthèse de la PGE2 dans l'iris/corps ciliaire (ICC). Chez le lapin, après une dose oculaire topique unique, la suspension ophtalmique 0,1 % NEVANAC (népafénac) s'est accompagnée d'une inhibition de 85 % à 95 % environ de la synthèse de la PGE2 dans l'ICC (selon les mesures *ex vivo* entre 0,5 heure et 12 heures) et conservait un pouvoir d'inhibition de 60 % environ à 24 heures. La suspension ophtalmique 0,3 % ILEVRO (népafénac) a produit aussi une inhibition de 60 % environ de la synthèse de la PGE2 à l'ICC à 24 heures après une dose oculaire topique unique. L'inhibition soutenue de la synthèse de prostaglandines dans l'ICC est corrélée à la demi-vie longue de l'amfénac (environ 17 heures) dans ce tissu oculaire et à la fixation irréversible aux enzymes COX (voir la sous-section « Mécanisme d'action » de la section « ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE »).

L'administration topique de népafénac dans des yeux de lapins au voisinage de la dose thérapeutique semble produire une inhibition efficace et prolongée de la dégradation de la barrière hémato-aqueuse induite par paracentèse. À la suite d'une dose oculaire topique unique de népafénac 0,1 %, la dégradation ultérieure de la barrière hémato-aqueuse induite par paracentèse était inhibée de 60 % environ dans les quinze minutes à 90 minutes, avec 20 % environ d'inhibition restant à 24 heures. Une telle inhibition dépendait de la dose entre 0,001 % et 0,01 % de népafénac, mais semblait atteindre un plateau vers 0,03 % de népafénac.

L'amfénac administré par voie topique dans des yeux de lapins était aussi accompagné d'une inhibition de la synthèse des prostaglandines dans l'ICC et d'une inhibition de la dégradation de la barrière hémato-aqueuse induite par paracentèse, aussi efficace ou plus efficace que le

népafénac administré avec la même quantité par la même voie, indiquant que l'amfénac est peut-être efficacement absorbé dans les yeux de lapins.

#### *Effets pharmacodynamiques sur les structures de la chambre postérieure de l'œil*

Dans la rétine/choroïde, le népafénac s'est accompagné d'une inhibition de 65 à 90 % de la synthèse de la PGE2 à 1,3 heure, mais d'une inhibition de 10 % environ 3 heures après une dose oculaire topique unique de népafénac 0,1 % chez le lapin. Le taux et la durée de l'inhibition de la PGE2 observés dans la rétine/choroïde sont notablement inférieurs et de durée moindre en comparaison respectivement avec de ceux observés dans l'ICC après une dose oculaire topique unique de népafénac 0,1 % chez l'animal (voir la sous-section « Effets pharmacodynamiques sur les structures de la chambre antérieure de l'œil », ci-dessus).

Des études de pharmacologie de l'innocuité ont examiné les effets du népafénac sur les systèmes nerveux central et autonome et sur les systèmes cardio-vasculaire, pulmonaire, gastro-intestinal, métabolique et rénal. Lors des études *in vitro*, les concentrations de népafénac de 1, 10 et 100  $\mu\text{M}$  n'ont pas interagi avec 21 récepteurs et sites de fixation différents, y compris les récepteurs de stéroïdes, tandis que les concentrations de 1 et de 10  $\mu\text{M}$  n'ont eu aucun effet statistiquement significatif sur les réponses de l'iléon (muscle lisse) de cobayes à l'acétylcholine, à l'histamine et au chlorure de baryum. Le métabolite actif du népafénac, l'amfénac, n'avait aucun effet sur le courant de queue hERG (mesure de repolarisation cardiaque) aux concentrations atteignant 100 ng/mL. Des études *in vivo* ont montré que le népafénac (3 mg/kg) n'avait aucun effet sur le comportement général, la température corporelle ni sur les convulsions déclenchées par électrochocs (mesure de la capacité du népafénac à modifier la fonction du SNC). À la même concentration, le népafénac a produit une augmentation statistiquement significative de la durée de sommeil induite par un barbiturique, mais la nouvelle augmentation n'était pas considérée comme cliniquement significative. Une dose de 3 mg/kg de népafénac n'avait aucun effet sur les contorsions induites par la phénylquinone (mesure de son activité analgésique), tandis qu'une dose de 1 mg/kg administrée par voie sous-cutanée n'avait aucun effet sur les fonctions pulmonaire ou cardio-vasculaire, y compris sur l'électrocardiogramme en D II. De même, le sel sodique de l'amfénac à la dose de 1,08 mg/kg par voie intraveineuse (dose cumulative de 1,55 mg/kg) n'avait aucun effet sur la pression artérielle, la fréquence cardiaque ni sur l'électrocardiogramme en D II, y compris l'intervalle QTc, chez des chiens anesthésiés. Le népafénac (0,1 à 3 mg/kg) n'avait également aucun effet significatif sur la motilité gastro-intestinale, la production urinaire, le pH, ni sur les concentrations d'électrolytes. Des doses orales de 3 mg/kg n'étaient accompagnées d'aucun potentiel d'ulcère gastrique, tandis que des doses topiques atteignant 500  $\mu\text{g}$  ne s'accompagnaient d'aucune activité anesthésique chez le lapin.

#### **Pharmacocinétique humaine**

La demi-vie oculaire et le potentiel d'accumulation oculaire du népafénac et de l'amfénac n'ont pas été établis chez l'humain traité par ILEVRO.

### Études *in vitro*

On a démontré que l'hydrolyse du népafénac en amfénac se produisait dans les tissus de la cornée, de l'iris/corps ciliaire (ICC) et de la rétine/choroïde. Dans les préparations de tissus oculaires humains (obtenues dans les 10 heures suivant la mort), l'activité spécifique de l'hydrolase dans l'iris/corps ciliaire était supérieure à celle mesurée dans la cornée. La vitesse d'hydrolyse du népafénac dans la cornée de lapin *in vitro* dépendait linéairement de la concentration et du temps. La fixation du népafénac aux protéines était modérée et indépendante de la concentration (intervalle de 10 à 1000 ng/mL). Le pourcentage moyen de fixation du népafénac C<sup>14</sup> aux protéines du plasma humain était de 83,5 ± 0,8 %. L'amfénac, par contre, présentait une forte affinité de fixation pour l'albumine. Le pourcentage d'amfénac fixé *in vitro* à l'albumine humaine et au sérum humain était de 95,4 % et 99,1 %, respectivement.

Le partitionnement de l'amfénac-C<sup>14</sup> dans les cellules sanguines est minimum. Le rapport des radioactivités dans le sang et dans le plasma était < 0,09 et < 0,04 aux concentrations de 0,2 µg/mL et de 2,0 µg/mL, respectivement. Les résultats indiquent seulement une légère distribution de radioactivité dans les cellules sanguines. Étant donné l'étroitesse de la plage de concentration de l'amfénac C<sup>14</sup> examinée, un partitionnement léger de la radioactivité dans les cellules sanguines n'indiquait pas de dépendance envers la concentration.

On a évalué les effets inhibiteurs potentiels du népafénac sur le métabolisme des substrats spécifiques aux isoenzymes du système de cytochrome P450 (CYP) humain (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 et CYP3A4). Les résultats montrent que, jusqu'à 1000 ng/mL, le népafénac n'inhibe pas l'activité catalytique des 6 principales isoenzymes CYP étudiées. D'après ces observations, il est fort peu probable que la concentration plasmatique de népafénac jusqu'à 1000 ng/mL (approximativement 3000 fois la C<sub>max</sub> à l'état stationnaire (0,310 ± 0,104 ng/mL) observée chez les sujets ayant reçu la solution ophtalmique népafénac 0,1 % trois fois par jour) se traduise par une interaction avec d'autres médicaments administrés en même temps faisant intervenir un métabolisme à médiation par CYP.

### Études *in vivo*

#### *Dose unique*

Après l'administration d'une dose oculaire topique unique d'une goutte d'ILEVRO dans les deux yeux de sujets en bonne santé, la C<sub>max</sub> plasmatique du népafénac était atteinte dans les trente minutes (plage de 0,33 à 0,75 heure), avec une concentration moyenne de 0,921 ± 0,326 ng/mL. Après la C<sub>max</sub>, la concentration plasmatique de népafénac diminuait avec une demi-vie médiane de 0,85 (plage : 0,54 – 1,63) heure. La C<sub>max</sub> de l'amfénac dans le plasma a été atteinte en 45 minutes (plage 0,5 – 0,75 h avec une concentration moyenne de 1,15 ± 0,476 ng/mL. Après la C<sub>max</sub> plasmatique, la concentration d'amfénac diminuait avec une demi-vie moyenne de 5,49 (plage : 2,95 à 7,36) heures.

Après l'administration d'une dose orale unique de 10 mg de népafénac radio marqué au C<sup>14</sup> chez des sujets en bonne santé, la C<sub>max</sub> de radioactivité totale dans le plasma était de 230 ± 50 ng-équivalents/mL et était atteinte en 0,80 ± 0,18 heure. La radioactivité totale dans le plasma était éliminée avec une demi-vie de 4,69 ± 2,70 heures. L'excrétion urinaire s'est révélée la voie principale d'élimination de la radioactivité, représentant approximativement 85,5 % de la dose, tandis que l'excrétion fécale représentait approximativement 6,2 % de la dose. Le népafénac et

l'amfénac n'étaient pas quantifiables dans l'urine.

#### *État stationnaire dans le plasma*

Après l'administration quotidienne oculaire topique d'une goutte d'ILEVRO dans les deux yeux de sujets en bonne santé pendant 4 jours, la  $C_{max}$  du népafénac dans le plasma était atteinte en 25 minutes environ (plage : 0,33 – 0,75 heure) avec une concentration moyenne de  $0,847 \pm 0,269$  ng/mL. Après la  $C_{max}$ , la concentration plasmatique de népafénac diminuait avec une demi-vie médiane de 0,74 (plage : 0,49 – 1,85) heure. La  $C_{max}$  de l'amfénac dans le plasma était atteinte dans les 45 minutes (plage : 0,5 – 0,75 heure), avec une concentration moyenne de  $1,13 \pm 0,419$  ng/mL. Après la  $C_{max}$ , la concentration plasmatique de l'amfénac diminuait avec une demi-vie médiane de 6,26 (plage : 3,28 – 10,55) heures. La concentration de médicament à l'état stationnaire dans les tissus oculaires humains n'a pas été déterminée pour ILEVRO.

#### **Pharmacocinétique animale**

Après une dose oculaire topique unique de népafénac à 0,3 % chez le lapin mâle, on a observé les concentrations maximales ( $C_{max}$ ) de népafénac et d'amfénac dans la plupart des tissus oculaires dans les 30 minutes à 1 heure, à l'exception de l'amfénac dans le cristallin dont le  $T_{max}$  était de 3 ou 4 heures.

Après une dose oculaire topique unique de népafénac 0,1 % ou 0,3 %, les niveaux d'exposition ( $C_{max}$  et  $ASC_{0-t}$ ) au népafénac et à l'amfénac de la cornée et de la conjonctive étaient largement supérieurs à ceux des autres tissus oculaires (tableau 7). On trouve une quantité notable d'amfénac dans la cornée et dans la conjonctive, indiquant un haut niveau de transformation métabolique du népafénac dans ces tissus. Le niveau d'exposition le plus élevé dans les structures oculaires internes se trouve dans l'iris/corps ciliaire (ICC), où la  $C_{max}$  et l' $ASC_{0-t}$  pour le népafénac sont 39 % et de 9 % environ, respectivement, de celles de la cornée, tandis que la  $C_{max}$  et l' $ASC_{0-t}$  de l'amfénac dans l'ICC étaient de 8 % et de 12 % environ, respectivement, de celles de la cornée. Des concentrations beaucoup plus faibles sont observées dans la rétine, où le niveau d'exposition ( $C_{max}$  et  $ASC_{0-t}$ ) au népafénac et à l'amfénac était inférieur à 2 % et 0,5 % respectivement de celui de la cornée, soit 13 fois plus faible, au moins, que dans l'ICC.

**Tableau 7 : Niveau d'exposition des tissus oculaires de lapin après l'administration d'une dose topique unique d'ILEVRO**

	C <sub>max</sub>		ASC <sub>0-t</sub> *	
	Néparfénac	Amfénac	Néparfénac	Amfénac
Humeur aqueuse	524	51	377	305
Conjonctive	1040	1790	2914	3824
Cornée	1762	914	2682	4786
ICC	685	75	513,5	568
Cristallin	45,7	10,3	324,5	134
Choroïde	61,3	30,2	67,4	167
Rétine	33,7	4,66	39,6	10,2
Vitré	5,92	0,60	8,52	2,43

\* ASC<sub>0-t</sub> = Aire sous la courbe de la concentration depuis le temps initial (0) jusqu'au temps de la dernière concentration mesurable (t)

Les concentrations de néparfénac et d'amfénac dans la plupart des tissus oculaires diminuent de manière largement biphasique. Après une dose oculaire topique unique d'ILEVRO chez le lapin, on a observé les demi-vies terminales du néparfénac dans les tissus suivants : 4 heures dans l'humeur aqueuse, 18 heures dans la conjonctive bulbaire, 32 heures dans la cornée, 17 heures dans l'iris/corps ciliaire et 13 heures dans le cristallin. Les demi-vies terminales de l'amfénac étaient de 3 heures dans l'humeur aqueuse, de 8 heures dans la conjonctive bulbaire, de 4 heures dans la cornée, de 17 heures dans l'iris/corps ciliaire et de 24 heures dans le cristallin. Les demi-vies plasmatiques du néparfénac et de l'amfénac chez le lapin étaient respectivement 0,4 heure et 8,3 heures. Vingt-quatre (24) heures après une dose oculaire topique d'ILEVRO, les concentrations de néparfénac dans la conjonctive, la cornée et l'iris/corps ciliaire étaient de 6 %, 2 % et 0,09 % des C<sub>max</sub> correspondantes respectivement. En même temps, les concentrations d'amfénac dans les mêmes tissus étaient de 1 %, 1 % et 20 % des C<sub>max</sub> correspondantes respectivement. Les études chez l'animal indiquent qu'une accumulation biologiquement significative de néparfénac et/ou d'amfénac peut se produire dans certains tissus oculaires après l'administration de doses oculaires topiques une fois par jour d'ILEVRO chez le lapin, en particulier dans le cas de l'amfénac dans l'ICC et le cristallin.

Les demi-vies oculaires longues et le potentiel d'accumulation oculaire de néparfénac et d'amfénac, ainsi que l'inhibition efficace longue (24 heures) des enzymes COX par ILEVRO (voir la sous-section « Pharmacodynamie animale ») dans les tissus oculaires du lapin peuvent se traduire par des effets oculaires indésirables après l'administration quotidienne prolongée. Étant donné que les demi-vies oculaires et le potentiel d'accumulation oculaire du néparfénac et de l'amfénac n'ont pas été établis chez l'humain traité par ILEVRO, il convient d'être prudent dans le cas des patients traités par ILEVRO.

Les concentrations plasmatiques de néparfénac et d'amfénac diminuaient rapidement, avec une demi-vie de 1 heure environ ou moins, après l'administration d'une dose intraveineuse à des rats, des lapins et des singes. La biodisponibilité orale absolue du néparfénac est relativement faible,



6 % environ, résultant probablement du métabolisme de premier passage. Toutefois, le pourcentage de la dose atteignant la circulation générale sous la forme d'amfénaç est plus élevé, entre 30 à 40 %. Le pourcentage de la dose radiomarquée de népafénaç absorbée est notablement plus élevé, 85 % environ.

Lors de l'administration oculaire topique d'une suspension ophtalmique de népafénaç- $C^{14}$  à des lapins blancs de Nouvelle-Zélande non pigmentés et à des lapins Dutch-Belted pigmentés, on a constaté que les  $C_{max}$  et les demi-vies dans les tissus correspondants, tels que l'iris/corps ciliaire, la choroïde et la rétine, étaient similaires entre les deux souches de lapin, indiquant que le népafénaç et ses métabolites ne se fixent pas aux tissus pigmentés par la mélanine.

L'étude de doses multiples (doses orales quotidiennes de 3 mg/kg pendant 14 jours) montre une accumulation minimale chez les rats mâles normaux. Les études de distribution générale dans les tissus chez le rat normal et la rate gravis montrent que les équivalents des médicaments radiomarqués se distribuent largement dans l'organisme, y compris les fœtus.

Chez le rat, 90 % environ de la dose est excrétée dans les 24 heures suivant l'administration intraveineuse.

On a retrouvé de la radioactivité dans le lait des rates allaitantes. Toutefois, les rapports lait/plasma étaient inférieurs à l'unité et les concentrations de radioactivité dans le lait et dans le plasma diminuaient avec des demi-vies similaires.

Le népafénaç est métabolisé en amfénaç et en métabolites plus polaires faisant intervenir l'hydroxylation du noyau aromatique et la formation de glucuroconjugués. À l'exception du népafénaç et de l'amfénaç, les métabolites plasmatiques circulants chez l'humain et chez le singe sont principalement des glucuroconjugués, alors que chez le rat, il n'y a pas de conjugaison. Le métabolite plasmatique le plus abondant chez toutes les espèces est l'amfénaç. Chez l'humain, l'amfénaç représente 13 % environ de la radioactivité plasmatique totale, alors que tous les autres métabolites sont < 10 %. En dehors de l'amfénaç, le métabolite plasmatique le plus abondant qui ait été identifié chez l'humain est la 5-hydroxyamfénaç amide, qui représente environ 9,5 % de la radioactivité totale à la  $C_{max}$ . Ce métabolite est aussi observé dans le plasma des rats et des singes. Le métabolite 5-hydroxy n'est pas conjugué dans le plasma des rats, mais l'est chez le singe et chez l'humain.

## **MICROBIOLOGIE**

Sans objet.

## TOXICOLOGIE

### Études de doses uniques

Des études de toxicité de doses uniques, utilisant la démarche haut/bas pour approcher la DL<sub>50</sub>, ont été menées chez la souris et chez le rat par les voies orale et intrapéritonéale (voir tableau 8). La létalité s'est montrée plus élevée chez les rats que chez les souris et la DL<sub>50</sub> de ces espèces était similaire pour les voies p.o. et i.p. L'exposition générale à une dose élevée de népafénac (> 50 000 fois la dose clinique maximum proposée) n'a produit aucun signe de toxicité.

**Tableau 8 : Toxicité de doses uniques de népafénac**

Espèce	Voie / doses (mg/kg)	DL <sub>50</sub> (mg/kg)	Observations
Souris/ICR	<u>Orale</u> 1000 mg/kg 2000 mg/kg	> 2000	Aucun des animaux traités oralement par 2,0 g/kg de népafénac n'a montré de signe notable de toxicité durant l'étude.
	<u>Intrapéritonéale</u> 1000 mg/kg 2000 mg/kg	> 1000	Les signes cliniques comprenaient une baisse de l'activité, le dos voûté et l'abdomen gonflé.
Rats/Sprague Dawley	<u>Orale</u> 100 mg/kg 500 mg/kg 1000 mg/kg	Mâle DL <sub>50</sub> > 100 Femelle DL <sub>50</sub> > 500	Les signes cliniques observés comprenaient l'abdomen gonflé, des exsudats rouges sur le museau, peu ou pas du tout de selles et un comportement moins actif.
	<u>Intrapéritonéale</u> 100 mg/kg 250 mg/kg 500 mg/kg	Mâle DL <sub>50</sub> > 250 mg/kg; Femelle DL <sub>50</sub> > 100 mg/kg;	Les signes cliniques observés comprenaient l'abdomen gonflé, des exsudats rouges sur le museau, peu ou pas du tout de selles et un comportement moins actif.

**Études de doses orales répétées :** Le tableau 9 résume les études de doses orales répétées de népafénac. Les doses quotidiennes de népafénac évaluées dans ces études étaient notablement plus élevées que la dose quotidienne recommandée pour la suspension ophtalmique 0,1 % NEVANAC (népafénac).

**Tableau 9 : Études de doses orales répétées de népafénac**

Espèce / Nombre par groupe	Dose/voie <sup>a</sup>	Durée du traitement	Observations
Rats Sprague- Dawley / 10 mâles, 10 femelles	0, 2,5, <u>7,5</u> , 25 mg/kg/jour oralement par gavage.	2 semaines	Baisse des globules rouges, de l'hémoglobine et de l'hématocrite dans le groupe 25 mg/kg. Rien ne permet de penser que les doses orales de 25 mg/kg/jour de la substance testée ont produit les changements histomorphologiques habituellement associés à la toxicité des AINS.
Rats Sprague- Dawley / 10 mâles, 10 femelles	0, <u>1</u> (mâles), <u>5</u> (femelles), 15 mg/kg/jour oralement par gavage	3 mois	Nécrose des papilles rénales (fréquente avec les AINS) chez 2 femelles sur 10 recevant 15 mg/kg/jour. Chez les mâles, légère baisse du poids corporel moyen dans les groupes de doses intermédiaire et forte (< 10 %). Les groupes de 5 et 1 mg/kg/jour étaient considérés comme représentatifs des doses sans effet observable (DSEO) chez les rats Sprague Dawley.
Rats Fischer F344/ 25 mâles, 25 femelles	Véhicule, 1, 3, et <u>10</u> mg/kg/jour oralement par gavage	6 mois	Observations les plus fréquentes : alopecie des pattes avant, décoloration autour du nez, des yeux, des pattes et de la gueule et de la région inguinale. Légère réduction des paramètres des globules rouges (numération, hémoglobine et hématocrite) chez les mâles sous forte dose après 26 semaines de traitement par rapport aux témoins, mais toujours dans la normale. Poids absolus du foie et des reins élevés chez les femelles sous forte dose par rapport aux témoins. Poids du thymus (absolus et relatifs) notablement réduits chez les femelles sous dose faible et intermédiaire, par rapport aux témoins. Aucune différence dans le poids des organes chez les mâles. La dose de népafénac sans effet observable était supérieure à 10 mg/kg/jour.

<sup>a</sup> Les valeurs soulignées indiquent les doses sans effet indésirable observé ou sans effet observable

**Études de doses oculaires répétées :** Des solutions ophtalmiques de népafénac ont été évaluées au cours d'études de doses oculaires topiques répétées chez des lapins blancs de Nouvelle-Zélande/lapins pigmentés et des macaques de Buffon (voir tableau 10).

**Tableau 10 : Résultats des études de doses oculaires topiques répétées de népafénac**

Espèce /Nombre par groupe	Dose/voie <sup>a</sup>	Durée du traitement	Observations
Lapins blancs de Nouvelle-Zélande / 4 mâles, 4 femelles	Véhicule, 0,1 %, 0,3 %, <u>1,0 %</u> ou fictif. Quatre gouttes par jour unilatérales / dose oculaire topique.	7 jours avant l'incision cornéenne et 27 jours après.	Faible potentiel d'irritation oculaire, pas de complication oculaire postopératoire, pas d'irritation oculaire ou de retard de cicatrisation.
Lapins blancs de Nouvelle-Zélande / 4 mâles, 4 femelles	Témoins non traités, véhicule, 0,1 %, 0,3 %, <u>1,0 %</u> . Quatre doses par jour bilatérales (1 goutte/dose) / oculaire topique.	1 mois	Congestion minimale de la conjonctive (hyperémie) notée pour tous les traitements et dans tous les groupes témoins.
Lapins blancs de Nouvelle-Zélande / 4 mâles, 4 femelles	Témoins non traités, véhicule, 0,1 %, 0,3 %, <u>1,0 %</u> . Quatre doses par jour bilatérales (1 goutte/dose) / oculaire topique.	3 mois	Congestion minimale de la conjonctive (hyperémie) notée pour tous les traitements et dans tous les groupes témoins.
Lapins pigmentés / 7 mâles, 7 femelles	Témoins non traités, véhicule, 0,3 %, 1,0 % ou <u>1,5 %</u> . Trois doses par jour unilatérales (2 gouttes/dose) / oculaire topique.	6 mois	Faible potentiel d'irritation oculaire; sans production de signe de toxicité oculaire ou générale.
Macaques de Buffon / 4 mâles, 4 femelles	Véhicule, 0,1 %, 0,3 % ou <u>1,0 %</u> unilatérales. Quatre doses par jour (2 gouttes / dose) / oculaire topique.	3 mois	Faible potentiel d'irritation oculaire; sans production de signe de toxicité oculaire ou générale.

<sup>a</sup> Les valeurs soulignées indiquent les doses sans effet indésirable observé ou sans effet observable

### Études de toxicocinétique

Des études de doses orales et oculaires topiques répétées ont caractérisé la toxicocinétique du népafénac et de l'amfénac. Elles ont permis de déterminer les concentrations plasmatiques maximales ( $C_{max}$ ), les aires sous les courbes de concentration et de temps (ASC) et les marges d'exposition (voir tableaux 11 et 12).

**Tableau 11 : Valeurs C<sub>max</sub> et ASC plasmatiques du népafénac aux DSENO les plus fortes dans les études de toxicologie**

Espèce	Voie, fréquence, durée	Dose (népafénac)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	ASC <sub>0-t</sub> (ng*h/mL) (intervalle 0-t)	C <sub>max</sub> Marge d'exposition <sup>a</sup>	ASC Marge d'exposition <sup>b</sup>
Rat	Orale, 1 f/j, 6 mois	10 mg/kg/jour	118 ± 32	189 ± 22 (0 à 4 heures)	381	509
Rat	Orale, 1 f/j, jours de gestation 6 à 17	10 mg/kg/jour (DSEO) <sup>c</sup> données du jour 17	242 ± 196	207 ± 51 (0 à 6 heures)	781	558
NLapin Segment II	Orale, 1 f/j, jours de gestation 6 à 18	10 mg/kg/jour (DSEO) <sup>c</sup> données du jour 18	40,2 ± 59,6	28,4 ± 40,9 (0 à 6 heures)	130	77
Lapin	Oculaire topique, 3 f/j, 6 mois	Suspension ophtalmique de népafénac 1,5 % (3,6 mg/jour)	6,01 ± 6,03	6,01 ± 5,98 (0 à 2,25 heures)	19	16
Macaque	Oculaire topique, 4 f/j, 3 mois (97 jours)	Suspension ophtalmique de népafénac 1,0 % (3,2 mg/jour)	17,4 ± 5,8	35,7 ± 12,7 (0 à 3 heures)	56	96

<sup>a</sup> C<sub>max</sub> divisée par C<sub>max</sub> clinique (0,310 ng/mL) observée à la fin de 4 jours d'administration trois fois par jour de solution ophtalmique népafénac 0,1 %.

<sup>b</sup> ASC divisée par l'ASC<sub>0-inf</sub> clinique estimée à la fin de 4 jours d'administration trois fois par jour de suspension ophtalmique népafénac 0,1 %.

<sup>c</sup> Une toxicocinétique rétrospective, sans évaluation toxicologique, a été effectuée durant cette étude.

**Tableau 12 : Valeurs C<sub>max</sub> et ASC plasmatiques de l'amfénac aux DSEIO les plus fortes dans les études de toxicologie**

Espèce	Voie, fréquence, durée	Dose (népafénac)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	ASCo-t (ng*h/mL) (intervalle 0-t)	C <sub>max</sub> Marge d'exposition <sup>a</sup>	ASC Marge d'exposition <sup>b</sup>
Rat	Orale, 1 f/j, 6 mois	10 mg/kg/jour	670 ± 137	1550 ± 106 (0 à 4 heures)	1588	1505
Rat Segment II	Orale, 1 f/j, jours de gestation 6 à 17	10 mg/kg/jour (DSEO) <sup>c</sup> données du jour 1	1710 ± 1620	4190 ± 620 (0 à 6 heures)	4052	4068
Lapin Segment II	Orale, 1 f/j, jours de gestation 6 à 18	10 mg/kg/jour (DSEO) <sup>c</sup> données du jour 18	666 ± 608	663 ± 453 (0 à 6 heures)	1578	644
Lapin	Oculaire topique, 3 f/j, 6 mois	Suspension ophtalmique de népafénac 1,5 % (3,6 mg/jour)	45,4 ± 18,0	50,6 ± 21,2 (0 à 2,25 heures)	146	49
Macaque	Oculaire topique, 4 f/j, 3 mois (97 jours)	Suspension ophtalmique de népafénac 1,0 % (3,2 mg/jour)	26,4 ± 14,5	45,5 ± 16,1 (0 à 3 heures)	63	44

<sup>a</sup> C<sub>max</sub> divisée par C<sub>max</sub> clinique de 0,422 ng/mL observée à la fin de 4 jours d'administration trois fois par jour de solution ophtalmique népafénac 0,1 % (C-04-08).

<sup>b</sup> ASC divisée par l'ASC<sub>0-inf</sub> clinique de 1,03 ng\*h/mL estimée à la fin de 4 jours d'administration trois fois par jour de suspension ophtalmique népafénac 0,1 % (C-04-08).

<sup>c</sup> Une toxicocinétique rétrospective, sans évaluation toxicologique, a été effectuée durant cette étude.

**Activité mutagène :** On a observé une augmentation des aberrations chromosomiques dans des cellules ovariennes de hamster chinois exposées *in vitro* à la suspension de népafénac. Toutefois, le népafénac n'a montré aucun effet mutagène *in vitro* dans le test d'Ames ni dans les tests de mutation. En outre, des doses orales atteignant 5000 mg/kg n'ont produit aucune augmentation dans la formation d'érythrocytes polychromatiques micronucléés *in vivo* lors du test du micronoyau de souris dans la moelle osseuse de souris.

**Activité carcinogène :** Le népafénac n'a fait l'objet d'aucune étude d'activité carcinogène de longue durée.

**Reproduction et tératologie :** Des études de reproduction effectuées avec le népafénac chez le lapin et chez le rat à doses orales atteignant 10 mg/kg/jour n'ont détecté aucun signe d'activité tératogène due au népafénac, malgré l'induction d'une toxicité maternelle. À cette dose, l'exposition plasmatique de l'animal au népafénac et à l'amfénac était respectivement 260 fois et 2400 fois (rat) et 80 fois et 680 fois (lapin) l'exposition plasmatique de l'humain à la dose ophtalmique topique humaine recommandée. Chez le rat, des doses maternelles toxiques ≥ 10 mg/kg s'accompagnaient de dystocie, d'une augmentation des pertes post implantation, d'une réduction du poids et de la croissance des fœtus et d'une diminution de la survie fœtale. On a montré que le népafénac traversait la barrière placentaire chez le rat.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES CONSOMMATEURS

Pr ILEVRO<sup>MD</sup>

Suspension ophtalmique de népafénac, 0,3 % p/v

Le présent dépliant est la troisième partie d'une « monographie de produit » en trois parties, publiée lorsqu'ILEVRO<sup>MD</sup> a été approuvé pour la vente au Canada. Il vise spécifiquement les consommateurs. Il s'agit d'un résumé qui ne donne donc pas tous les renseignements au sujet d'ILEVRO. Pour toute question relative à ce médicament, consultez votre médecin ou le pharmacien.

### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

#### Les raisons d'utiliser ce médicament :

La suspension ophtalmique 0,3 % ILEVRO (népafénac) est utilisée pour traiter la douleur oculaire et l'inflammation après une opération de la cataracte.

#### Effets du médicament :

ILEVRO est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) et peut réduire la formation de prostaglandines par l'organisme, qui sont des causes de douleur et de gonflement oculaires.

#### Circonstances où le médicament ne doit pas être utilisé :

N'utilisez pas ILEVRO si vous :

- êtes allergique (*hypersensible*) au népafénac ou à quelconque des autres ingrédients de ce médicament (voir Ingrédients non médicinaux importants du médicament).
- êtes allergique à d'autres AINS.
- avez des réactions, par exemple, de l'asthme, des démangeaisons ou le nez qui coule, après avoir pris de l'acide acétylsalicylique ou d'autres AINS.

#### Ingrédient médicinal du médicament :

Le népafénac, 0,3 % p/v

#### Ingrédients non médicinaux importants du médicament :

**Agent de conservation :** chlorure de benzalkonium.

**Autres :** acide borique, propylène glycol, carbomère 974P, chlorure de sodium, guar, carmellose sodique, édétate disodique. De très petites quantités d'acide chlorhydrique ou d'hydroxyde de sodium sont ajoutées parfois durant la fabrication du produit pour ajuster le pH.

#### Formes posologiques du médicament :

ILEVRO contient de minuscules particules jaunes en suspension dans un liquide transparent. Il est présenté en bouteille de plastique de 4 mL contenant 3 mL de suspension, avec un bouchon à vis.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

**Parlez avec votre médecin ou le pharmacien AVANT d'utiliser la suspension ophtalmique ILEVRO si vous :**

- êtes allergique à ILEVRO ou à tout autre ingrédient (voir Ingrédients non médicinaux importants du médicament)
- avez facilement des ecchymoses (bleus) ou avez eu des problèmes de saignement.
- prenez des médicaments qui peuvent accroître les saignements comme l'acide acétylsalicylique ou la warfarine.
- avez un trouble oculaire par exemple, sécheresse oculaire, ulcération de la cornée, dénutrition de la cornée ou anomalie de l'épithélium cornéen.
- êtes atteint de diabète.
- êtes atteint de la polyarthrite rhumatoïde.
- avez eu de nombreuses interventions chirurgicales aux yeux en peu de temps.
- avez eu des interventions chirurgicales compliquées aux yeux.
- portez des lentilles cornéennes.
- prenez des stéroïdes ou d'autres AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) ophtalmiques, parce qu'ils peuvent ralentir la cicatrisation de la plaie dans votre œil.
- vous instillez d'autres médicaments dans l'œil.
- avez eu une réaction allergique à des AINS, y compris l'acide acétylsalicylique, car vous pourriez être allergique à ILEVRO.

#### **Grossesse ou allaitement**

Si vous êtes enceinte, pensez que vous pourriez l'être ou prévoyez de concevoir, consultez votre médecin avant d'utiliser ILEVRO. ILEVRO ne doit pas être utilisé durant la grossesse. Si vous allaitez, ILEVRO peut passer dans votre lait. Consultez votre médecin en ce qui concerne l'allaitement.

#### **Autres médicaments**

Avisez votre médecin ou le pharmacien que vous prenez (ou avez pris récemment) d'autres médicaments. N'oubliez pas de mentionner aussi les médicaments achetés directement, sans ordonnance.

#### **En prenant ILEVRO**

Avertissez votre médecin si vous n'obtenez pas de soulagement ou si des problèmes apparaissent.

#### **Si vous portez des lentilles cornéennes**

ILEVRO contient un agent de conservation (chlorure de benzalkonium) qui peut décolorer les lentilles cornéennes souples et causer une irritation oculaire. En outre, le port des lentilles cornéennes n'est pas recommandé après une opération de la cataracte. Ne portez pas de lentilles cornéennes pendant que vous utilisez ILEVRO.

### Conduite d'un véhicule ou utilisation d'une machine

Il se peut que votre vision devienne floue ou qu'il se produise d'autres changements de vue juste après l'instillation d'ILEVRO. Ne conduisez pas de véhicule et n'utilisez pas de machine tant que votre vision ne s'est pas éclaircie.

### INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Dites à votre médecin quels sont les médicaments que vous prenez ou que vous prévoyez de prendre, y compris les médicaments en vente libre.

N'utilisez pas l'acide acétylsalicylique, l'acide phénylacétique ou ni aucun autre anti-inflammatoire non stéroïdien avec ILEVRO, si vous avez eu précédemment des réactions d'hypersensibilité ou d'allergie en utilisant ces produits. (Voir Circonstances où le médicament ne doit pas être utilisé).

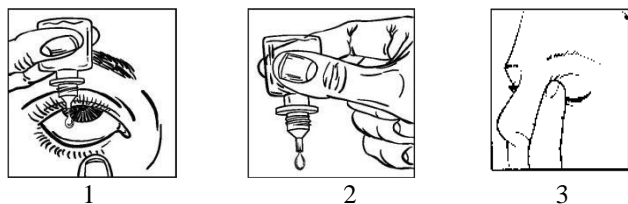
### UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Utilisez toujours la suspension ophtalmique ILEVRO exactement comme votre médecin vous l'a prescrit.

#### Dose usuelle pour les adultes :

Instillez une goutte d'ILEVRO dans l'œil affecté ou dans les deux yeux une fois par jour. Commencez un jour avant l'opération de la cataracte. Continuez le jour de l'opération, puis aussi longtemps que votre médecin vous le prescrit. L'utilisation du médicament peut durer jusqu'à 2 semaines après l'opération.

#### Mode d'emploi :



- Prenez la bouteille de suspension ILEVRO et un miroir.
- Lavez-vous les mains.
- Agitez bien la bouteille avant l'utilisation.
- Inversez la bouteille fermée et agitez-la une fois avant chaque utilisation.
- Dévissez le bouchon de la bouteille.
- Une fois le bouchon enlevé : si le collet indicateur d'effraction est détaché, enlevez-le avant d'utiliser le produit.
- Saisissez la bouteille, pointée vers le bas, entre le pouce et d'autres doigts.
- Inclinez la tête en arrière.
- 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 le miroir au besoin.
- Veillez à ce que le compte-gouttes ne touche pas l'œil, la paupière, les zones avoisinantes ni aucune autre surface pour ne pas contaminer les gouttes.
- Pressez doucement les côtés de la bouteille de manière à faire tomber une seule goutte dans votre œil (image 2).
- Après avoir instillé la suspension ILEVRO, placez un doigt dans le coin de l'œil, côté nez (image 3). Cela aide à empêcher que la suspension ILEVRO 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.
- Finissez la bouteille ouverte avant d'en ouvrir une autre.
- Si une goutte tombe à côté de l'œil, essayez encore.

Si vous utilisez d'autres gouttes oculaires, attendez 5 minutes au moins entre ILEVRO et les autres gouttes.

#### Surdosage :

Si vous utilisez plus de ILEVRO que vous ne devriez, rincez-vous abondamment les yeux à l'eau tiède. N'instillez plus de goutte jusqu'au moment de la dose régulière suivante. En cas d'ingestion accidentelle, contactez le centre antipoison local ou le médecin.

En cas de surdosage, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences de l'hôpital ou le centre antipoison de la région, même en l'absence de symptôme.

#### Dose oubliée :

Si vous oubliez d'instiller ILEVRO, utilisez une dose unique dès que vous vous apercevez de l'oubli. Si le moment de la dose régulière suivante est proche, ne prenez pas la dose oubliée et continuez le traitement par la dose régulière suivante. Ne vous administrez pas une double dose pour compenser l'oubli. N'utilisez pas plus d'une goutte par œil une fois par jour.

### LES EFFETS SECONDAIRES ET LEUR TRAITEMENT

Un petit nombre d'utilisateurs d'ILEVRO peuvent ressentir des effets secondaires. Ces effets peuvent être désagréables, mais, pour la plupart, disparaissent rapidement.

N'arrêtez pas ILEVRO sans en parler d'abord à votre médecin. Vous pouvez habituellement continuer d'utiliser ILEVRO, à moins que les effets ne soient graves. Si cela vous préoccupe, parlez-en avec votre médecin ou le pharmacien.

Les effets secondaires les plus fréquents sont : douleur oculaire, sensations anormales dans l'œil, encroûtement des paupières et inflammation de la surface des yeux.



Effets secondaires moins fréquents : lésions superficielles de l'œil avec perte de cellules, vision trouble, démangeaisons, sécheresse oculaire, écoulement oculaire, augmentation de la production de larmes, inflammation des paupières, sensibilité à la lumière, allergie oculaire, accroissement des symptômes d'allergie, nausées, allergie cutanée, maux de tête et allergie.

D'autres effets secondaires peuvent aussi affecter les personnes utilisant ILEVRO : inflammation (douleur, rougeur, enflure) de l'œil ou de la paupière, baisse de la vue, irritation ou rougeur oculaire, étourdissements, vomissements et augmentation de la pression artérielle.

**Déclaration des effets secondaires**

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

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables 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 des professionnels de la santé, au site [www.novartis.ca](http://www.novartis.ca) ou en téléphonant au commanditaire, Novartis Pharma Canada inc., au numéro 1-800-363-8883.

Dépliant préparé par Novartis Pharma Canada inc.

Dernière révision : 13 avril 2018

ILEVRO est une marque déposée.

Version Novartis : 01 mars 2024

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET CE QU'IL FAUT FAIRE**

Symptôme /effet	Parlez-en à votre médecin ou au pharmacien		Arrêter le médicament et appelez votre médecin ou le pharmacien
	Si intense	Dans tous les cas	
Les yeux rougissent et sont plus douloureux		✓	
Troubles de la cornée (couche externe protectrice de l'œil), y compris trouble cornéen, altération et lésion superficielles, dont un amincissement ou une perforation, ainsi qu'une diminution de la cicatrisation, une inflammation de l'œil, une opacification et une cicatrice à la surface de l'œil; vision trouble, douleur et rougeur oculaires.		✓	

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu en prenant ILEVRO, contactez votre médecin ou un pharmacien.*

**CONSERVATION DU MÉDICAMENT**

Conservez le médicament entre 2° C et 25° C, à l'abri de la lumière. Jetez la bouteille 28 jours après l'ouverture. Rangez le médicament hors de la vue et de la portée des enfants.