MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

XIIDRA[MD]

Solution ophtalmique de lifitegrast

Solution, Ophtalmique à 5% p/v

Antagoniste de l'antigène-1 associé à la fonction lymphocytaire (LFA-1)

Bausch & Lomb Inc.
1400 N Goodman Street
Rochester, NY 14609
USA

Importé par et distribué par:
Bausch + Lomb Corporation
Vaughan, Ontario
L4K 4B4

Date de Préparation :
20 août 2024

Version de Bausch + Lomb :
19 mai 2026

Numéro de contrôle de la présentation : 288415

XIIDRA est une marque déposée.

Table des matières

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE 3
CONTRE-INDICATIONS.....3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....4
EFFETS INDÉSIRABLES 5
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....7
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 7
SURDOSAGE.....8
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....8
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ 10
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 10

PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 11
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 11
ESSAIS CLINIQUES 12
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....15
TOXICOLOGIE.....16

RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS 18

XIIDRA[MD]

Solution ophtalmique de lifitegrast

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Ophtalmique	Solution renfermant du lifitegrast à 5 % (p/v).	*Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la rubrique Formes posologiques, Composition et Conditionnement.*

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

XIIDRA[MD] (lifitegrast) est indiqué pour le traitement des signes et des symptômes de la sécheresse oculaire.

Gériatrie (> 65 ans)
Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée au chapitre de l'efficacité ou de l'innocuité entre les patients âgés et les patients plus jeunes.

Pédiatrie (< 18 ans)
L'innocuité et l'efficacité de XIIDRA n'ont pas été établies chez les enfants.

CONTRE-INDICATIONS

Les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier ou des composants du récipient. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la rubrique **Formes posologiques, Composition et Conditionnement** de la monographie de produit.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Système immunitaire

Des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir durant l'emploi de XIIDRA. Rarement, on a signalé des réactions d'hypersensibilité de type allergique, y compris l'anaphylaxie, dans le cadre des rapports de pharmacovigilance de XIIDRA. Advenant une réaction d'hypersensibilité, il faut cesser immédiatement l'administration de XIIDRA et entreprendre un traitement approprié.

Conduite automobile et utilisation de machines

Au moment de l'instillation, XIIDRA peut brouiller la vue de façon passagère. On conseille au patient qui a la vue brouillée de ne pas conduire ni utiliser de machines avant que sa vision redevienne claire.

Populations particulières

Femmes enceintes
Aucune étude clinique comparative rigoureuse n'a été menée sur l'emploi de XIIDRA chez les femmes enceintes. Lors d'une étude évaluant la toxicité pour la reproduction chez le rat, l'administration intraveineuse de lifitegrast, depuis avant l'accouplement jusqu'au 17e jour de la gestation, s'est traduite par une fréquence accrue de pertes avant l'implantation et de malformations du squelette. Chez le lapin, l'administration intraveineuse de lifitegrast durant l'organogenèse a donné lieu à des cas d'omphalocèle. Comme l'exposition générale au lifitegrast est faible après l'administration oculaire de la dose recommandée chez l'humain, on ignore dans quelle mesure les observations faites chez l'animal traduisent un risque quant à l'emploi du produit chez la femme enceinte.

XIIDRA doit être administré avec prudence durant la grossesse (voir la section **TOXICOLOGIE, Toxicité pour la reproduction et le développement**).

Femmes qui allaitent
On ignore si XIIDRA est excrété dans le lait maternel humain. Comme de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel humain, la prudence s'impose quand on administre XIIDRA pendant l'allaitement.

Pédiatrie
L'innocuité et l'efficacité de XIIDRA n'ont pas été établies chez les enfants.

Gériatrie
Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée au chapitre de l'efficacité ou de l'innocuité entre les patients âgés et les patients plus jeunes.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables au médicament

Les effets indésirables oculaires les plus fréquemment observés étaient l'irritation oculaire (18 %), la douleur oculaire (13 %) et les réactions au site d'instillation (12 %); la majorité des effets indésirables oculaires étaient légers et passagers. L'effet indésirable non oculaire le plus fréquemment signalé était la dysgueusie (14 %).

Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Au cours de 5 études cliniques sur la sécheresse oculaire, 1401 sujets ont reçu au moins 1 dose de lifitegrast (1287 d'entre eux ont reçu la solution ophtalmique de lifitegrast à 5 %). La majorité des sujets (84 %) a été exposée au traitement pendant 3 mois ou moins; 177 sujets ont été exposés au lifitegrast durant plus de 6 mois, et 170 sujets y ont été exposés pendant environ 12 mois. La population exposée au lifitegrast était majoritairement composée de femmes (77 %) et de personnes de race blanche (84 %).

Les taux d'incidence des effets indésirables énumérés dans le tableau ci-dessous sont tirés d'essais contrôlés par placebo d'une durée maximale de 12 semaines menés chez des patients qui ont reçu XIIDRA :

Tableau 1 : Effets indésirables survenus durant le traitement chez au moins 1 % des patients atteints de sécheresse oculaire traités par XIIDRA et à une fréquence supérieure à celle observée chez les patients recevant le placebo au cours des études de 12 semaines sur la sécheresse oculaire – Population évaluable sur le plan de l'innocuité[1]

Système, appareil ou organe (terme privilégié)	XIIDRA N = 1067 (%)	Placebo N = 1066 (%)
Oculaire		
Baisse de l'acuité visuelle	35 (3,3)	42 (3,9)
Vision floue	29 (2,7)	8 (0,8)
Augmentation du larmoiement	28 (2,6)	4 (0,4)
Irritation oculaire	25 (2,3)	9 (0,8)

Tableau 1 :	**Effets indésirables survenus durant le traitement chez au moins 1 % des patients atteints de sécheresse oculaire traités par XIIDRA et à une fréquence supérieure à celle observée chez les patients recevant le placebo au cours des études de 12 semaines sur la sécheresse oculaire – Population évaluable sur le plan de l'innocuité[1]**	
Système, appareil ou organe (terme privilégié)	**XIIDRA N = 1067 (%)**	**Placebo N = 1066 (%)**
Douleur oculaire	18 (1,7)	8 (0,8)
Hyperémie oculaire	16 (1,5)	6 (0,6)
Prurit oculaire	14 (1,3)	11 (1,0)
Hémorragie conjonctivale	11 (1,0)	5 (0,5)
Photophobie	11 (1,0)	1 (< 0,1)
Gastro-intestinal		
Dysgueusie	150 (14,1)	2 (0,2)
Corps entier et point d'administration		
Irritation au site d'instillation	162 (15,2)	28 (2,6)
Réaction au site d'instillation	129 (12,1)	25 (2,3)
Douleur au site d'instillation	119 (11,2)	23 (2,2)
Prurit au site d'instillation	37 (3,5)	8 (0,8)
Système nerveux		
Céphalées	20 (1,9)	8 (0,8)

[1] Les patients de la population évaluable sur le plan de l'innocuité ont reçu au moins 1 dose du médicament à l'étude au cours de l'essai.

Étude à long terme

Une étude d'innocuité à long terme et contrôlée par placebo a été menée à double insu après répartition aléatoire sur une période de 12 mois auprès de 332 patients atteints de sécheresse oculaire (262 patients y ont participé jusqu'à la fin). Les patients pouvaient s'administrer des larmes artificielles en concomitance avec le traitement à l'étude. Le profil d'innocuité du médicament observé au cours de l'étude à long terme était similaire à celui relevé lors des études à court terme réalisées sur 12 semaines.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables ci-après ont été rapportés au cours de l'emploi post-commercialisation de XIIDRA. Parce que ces effets ont été signalés spontanément au sein d'une population dont la taille n'a pas été déterminée de façon précise, il n'est pas toujours possible d'estimer leur fréquence avec certitude ni d'établir clairement un lien de causalité entre ces derniers et l'exposition au

médicament.

Les effets indésirables graves rapportés dans le cadre de la pharmacovigilance du produit en tant que réactions d'hypersensibilité comprennent la réaction anaphylactique, l'enflure de la langue, l'hypersensibilité, la réaction d'hypersensibilité de type IV, l'asthme, la dyspnée, l'œdème pharyngé, la détresse respiratoire, l'angio-œdème, la conjonctivite allergique et la dermatite allergique.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Aucune étude officielle n'a été menée sur les interactions entre XIIDRA et d'autres médicaments.

Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec les herbes médicinales n'ont pas été établies.

Effets au médicament sur les essais de laboratoire

Les interactions avec les essais de laboratoire n'ont pas été établies.

Effets au médicament sur le style de vie

Les interactions avec le style de vie n'ont pas été établies.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et modification posologique

Une goutte de XIIDRA 2 fois par jour (c'est-à-dire le matin et le soir, à environ 12 heures d'intervalle) dans chaque œil.

Dose oubliée

Il faut informer le patient qui oublie une dose de XIIDRA d'administrer cette dose dès qu'il se rend compte de l'oubli, à moins qu'il soit presque temps d'instiller la dose suivante. Dans ce cas, le patient doit uniquement instiller la prochaine dose à l'heure prévue. Il ne doit pas doubler la dose.

Administration

Les lentilles cornéennes doivent être retirées avant l'administration de XIIDRA et peuvent être remises 15 minutes après son administration.

Instiller 1 goutte de XIIDRA dans chaque œil à l'aide d'un contenant à usage unique. Le contenant à usage unique doit être jeté immédiatement après l'utilisation.

Il faut aviser les patients de se laver les mains avant chaque utilisation, et d'éviter que l'embout du contenant à usage unique entre en contact avec l'œil ou toute autre surface, pour prévenir les blessures à l'œil ainsi que toute contamination de la solution.

Leur indiquer également que la solution du contenant à usage unique doit être administrée immédiatement une fois le contenant ouvert. Un seul et même contenant peut servir à traiter les deux yeux. Le contenant à usage unique, y compris tout reste de solution, doit être jeté immédiatement après l'administration.

Enfin, rappeler aux patients de laisser les contenants à usage unique dans leur sachet d'aluminium d'origine jusqu'au moment de les utiliser.

SURDOSAGE

On ne dispose d'aucune donnée concernant le surdosage chez les patients qui prennent XIIDRA.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le lifitegrast se lie à l'antigène 1 associé à la fonction lymphocytaire (LFA-1), une protéine siégeant à la surface des leucocytes (appelée *intégrine*), et inhibe l'interaction entre le LFA-1 et le ligand qui y est associé, soit la molécule d'adhésion intercellulaire-1 (ICAM-1). En présence de sécheresse oculaire, l'ICAM-1 est parfois surexprimée dans les tissus cornéens et conjonctivaux. Les interactions entre le LFA-1 et l'ICAM-1 favorisent la migration et l'activation des lymphocytes T, ce qui stimule la libération des cytokines qui participent au maintien de l'inflammation. Des études in vitro ont permis de démontrer que le lifitegrast pourrait inhiber l'adhésion des lymphocytes T à l'ICAM-1 et la sécrétion de cytokines inflammatoires importantes dans des cellules mononuclées de sang périphérique humain. On ignore le mode d'action exact du lifitegrast en présence de sécheresse oculaire.

Pharmacodynamie

Aucune étude sur les effets pharmacodynamiques du lifitegrast n'a été réalisée chez l'être humain.

Pharmacocinétique

Absorption

Larmes : Les paramètres pharmacocinétiques du lifitegrast à 5 %, administré en contexte clinique 2 fois par jour pendant 10 jours, mesurés dans les larmes étaient : C_{max} = 91 413 ± 43 308 ng/mL, $ASC_{0\text{-}8\ heures}$ = 127 697 ± 66 418 ng·h/mL et T_{max} 0,44 ± 0,22 heures. Le lifitegrast ne s'est pas accumulé dans les larmes lors de son administration 2 et 3 fois par jour.

Plasma : Au cours des études cliniques, la solution de lifitegrast à 5 % a été rapidement absorbée dans le plasma, son T_{max} moyen s'établissant à 0,09 ± 0,01 heure (environ 5,4 minutes) lorsque le médicament était administré 2 fois par jour pendant 10 jours. De plus, le lifitegrast a été rapidement éliminé du plasma, ses concentrations ayant généralement été mesurables pendant seulement 30 minutes après l'administration. L'exposition générale au lifitegrast administré 2 fois par jour pendant 10 jours était faible : C_{max} = 1,70 ± 1,36 ng/mL et $ASC_{0\text{-}8\ heures}$ = 0,69 ± 0,47 ng·h/mL; la demi-vie d'élimination ($t_{½}$) du lifitegrast ne peut donc pas être établie avec précision. Le profil pharmacocinétique plasmatique global n'a révélé aucune accumulation générale du lifitegrast lorsqu'il est administré 2 fois par jour sur une période de 10 jours.

Distribution

Suivant l'administration oculaire topique du lifitegrast chez le rat, le chien ou le lapin, l'absorption du médicament par l'œil a entraîné une forte exposition des tissus oculaires antérieurs, le site d'action de celui-ci, mais sa distribution dans le segment postérieur était restreinte. L'exposition générale au lifitegrast suivant son administration topique s'est révélée limitée.

Le lifitegrast se lie fortement à l'albumine sérique humaine (à raison de 94,8 à 97,6 % en moyenne). In vitro, sa liaison à la mélanine était modérée (liaison dans une proportion de 35,2 à 60,4 % en moyenne); cependant, la distribution tissulaire du lifitegrast marqué au ^{14}C chez le rat pigmenté et albinos était comparable, ce qui indique que le lifitegrast n'a pas d'affinité de liaison particulière pour la mélanine.

Métabolisme

Une étude in vitro sur le métabolisme du lifitegrast marqué au ^{14}C chez le rat, le chien, le singe et les hépatocytes humains a révélé que le lifitegrast est stable sur le plan métabolique et que sa transformation en métabolites par l'intermédiaire du cytochrome P450 (CYP) est minime chez toutes les espèces. Aucun métabolite n'a été décelé dans les échantillons groupés de plasma, d'urine et d'homogénats de fèces à la suite de l'administration oculaire ou intraveineuse de lifitegrast marqué au ^{14}C chez le rat et le chien.

Excrétion

Au cours des études non cliniques, la majeure partie du médicament était excrétée par voie fécale sous forme inchangée. Les fèces étaient la principale voie d'excrétion du lifitegrast instillé dans l'œil, 60 % de la dose radioactive administrée y ayant été récupérée jusqu'à 168 heures après l'administration. Jusqu'à 2 % de la dose radioactive administrée était excrétée dans l'urine.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Entreposer entre 15 et 30 °C. Conserver les contenants à usage unique dans leur sachet d'aluminium d'origine pour les protéger de la lumière. Jeter les contenants ouverts immédiatement après l'usage

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

XIIDRA (solution ophtalmique de lifitegrast à 5 %) est offert sous la forme d'une solution stérile dont le pH se situe entre 7,0 et 8,0 et dont l'osmolalité varie de 200 à 330 mOsmol/kg.

XIIDRA renferme l'ingrédient actif lifitegrast à 50 mg/mL et les ingrédients inactifs suivants : chlorure de sodium, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique (pour ajuster le pH), phosphate dibasique de sodium anhydre, thiosulfate de sodium pentahydraté et eau pour injection.

XIIDRA est une solution stérile transparente, incolore à légèrement jaunâtre, sans agent de conservation, offerte en contenants à usage unique de polyéthylène basse densité, emballés dans des sachets d'aluminium. Chaque contenant à usage unique renferme 0,2 mL de solution équivalant à 10 mg de lifitegrast.

XIIDRA est offert en boîtes de 12 sachets. Chaque sachet renferme 5 contenants à usage unique.

XIIDRA est également offert en boîtes de 4 sachets. Chaque sachet renferme 5 contenants à usage unique.

PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

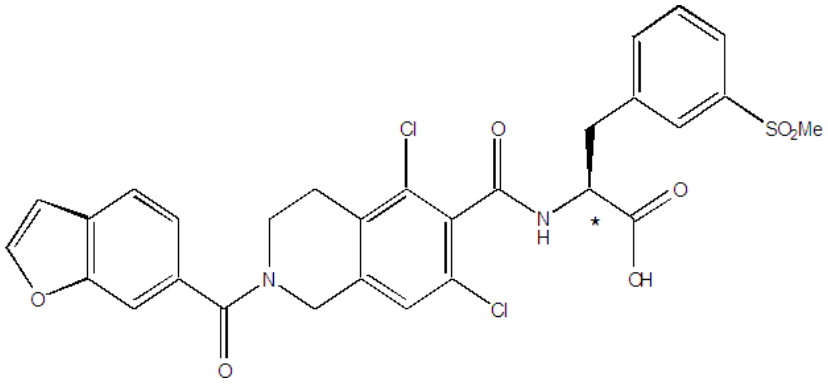
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : lifitegrast

Nom chimique :
(S)-2-(2-(benzofuran -6-carbonyl)-5,7-dichloro-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline -6 -carboxamido)- 3-(3-(méthylsulfonyl) phényl)acide propanoïque

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{29}H_{24}Cl_2N_2O_7S$, masse moléculaire de 615,48.

Formule développée :



* centre chiral

Propriétés physicochimiques : Le lifitegrast est une poudre blanche ou blanchâtre soluble dans l'eau; sa solubilité dans l'eau dépend du pH.

pH	**Solubilité (µg/mL)**
1,2	0,5
3,0	2,0
4,0	20
5,0	166
6,0	> 1000
7,0	> 1000
8,0	> 1000

ESSAIS CLINIQUES

Aspect démographique de l'étude et organisation de l'essai

Tableau 2 : Résumé des données démographiques sur les patients qui ont pris part aux études de 12 semaines sur l'efficacité du produit dans la sécheresse oculaire

Nº de l'étude	Organisation de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n = nombre)	Âge moyen (tranche)	Sexe
Étude 1	Étude multicentrique, prospective, contrôlée par placebo, à répartition aléatoire et menée à double insu dans des groupes parallèles; recours à un modèle d'EDC lors de la sélection	Lifitegrast à 0,1 %, à 1,0 % ou à 5,0 % ou placebo; goutte unique, 2 fois par jour; 84 jours (12 semaines)	n = 230	62,3 ans (26-91)	Masculin : 22,2 % Féminin : 77,8 %
Étude 2	Étude multicentrique, prospective, contrôlée par placebo, à répartition aléatoire et menée à double insu dans des groupes parallèles; recours à un modèle d'EDC lors de la sélection	Lifitegrast à 5,0 % ou placebo; goutte oculaire unique, 2 fois par jour; 12 semaines	n = 588	60,6 ans (20-91)	Masculin : 24,1 % Féminin : 75,9 %
Étude 3	Étude multicentrique, prospective, contrôlée par placebo, à répartition aléatoire et menée à double insu dans des groupes parallèles; stratification en fonction du score de coloration de la cornée inférieure à la fluorescéine (SCCIF) (≤ 1,5 ou > 1,5) et du score de sécheresse oculaire (SSO) (< 60 ou ≥ 60) d'après le protocole; sujets ayant récemment fait usage de larmes artificielles	Lifitegrast à 5,0 % ou placebo; goutte oculaire unique, 2 fois par jour; 12 semaines	n = 718	58,8 ans (19-97)	Masculin : 23,4 % Féminin : 76,6 %

Tableau 2 : Résumé des données démographiques sur les patients qui ont pris part aux études de 12 semaines sur l'efficacité du produit dans la sécheresse oculaire					
Nº de l'étude	**Organisation de l'essai**	**Posologie, voie d'administration et durée**	**Sujets d'étude (n = nombre)**	**Âge moyen (tranche)**	**Sexe**
Étude 4	Étude multicentrique, prospective, contrôlée par placebo, à répartition aléatoire et menée à double insu dans des groupes parallèles; stratification en fonction du SCCIF (≤ 1,5 ou > 1,5) et du SSO (< 60 ou ≥ 60) d'après le protocole; sujets ayant récemment fait usage de larmes artificielles	Lifitegrast à 5,0 % ou placebo; goutte oculaire unique, 2 fois par jour; 12 semaines	n = 711	58,7 ans (18-93)	Masculin : 24,5 % Féminin : 75,5 %

Les effets du traitement par le lifitegrast sur les signes et les symptômes de la sécheresse oculaire ont été évalués chez 2247 sujets au total au cours de 4 études de 12 semaines, multicentriques, contrôlées par placebo, à répartition aléatoire et menées à double insu. Dans toutes les études, les sujets ont été répartis au hasard pour recevoir XIIDRA à 5 % ou un placebo selon un rapport de 1:1. La majorité des sujets était âgée de 55 ans et plus (68 %), de race blanche (85 %) et de sexe féminin (76 %). Au cours de l'ensemble des études, les sujets ont déclaré présenter des antécédents de sécheresse oculaire bilatérale au début de l'étude. Lors des études 1 et 2, on a recouru à un modèle d'environnement défavorable contrôlé (EDC) au moment de la sélection afin de repérer les sujets plus sensibles aux agresseurs environnementaux. Les sujets participant aux études 3 et 4 devaient avoir récemment fait usage de larmes artificielles. L'utilisation de larmes artificielles était interdite durant les 4 études de 12 semaines.

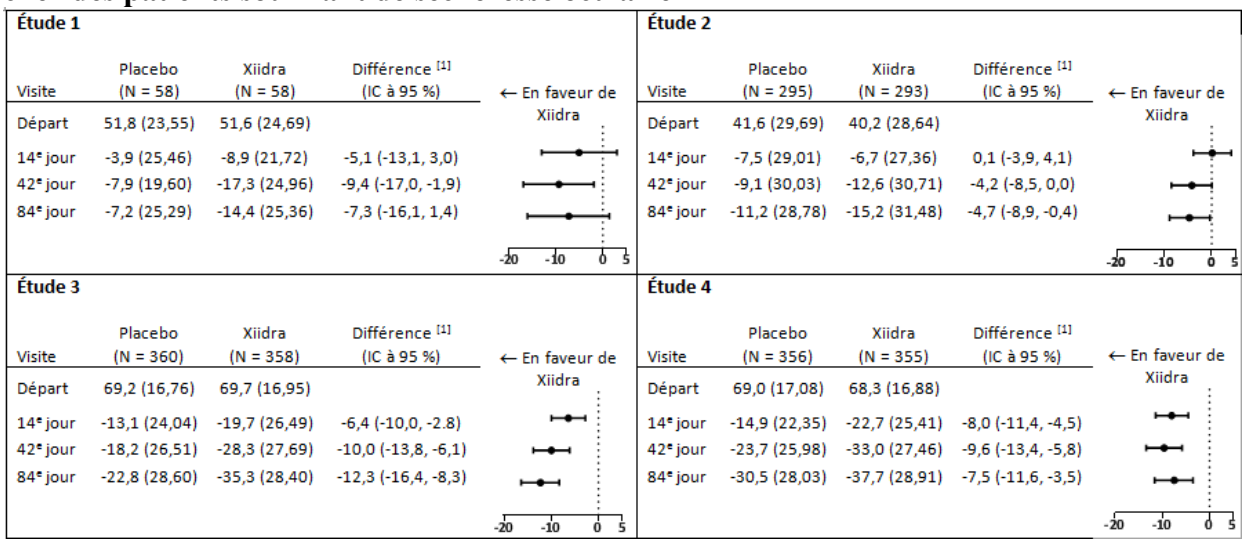
Les critères d'admissibilité comprenaient : présence de signes minimaux (évalués au moyen d'une épreuve de coloration à la fluorescéine et du test de Schirmer sans anesthésie) et de symptômes minimaux (selon le score de sécheresse oculaire [SSO] et le score d'inconfort oculaire [SIO] évaluant la gravité des symptômes) au début de l'étude.

Résultats d'étude

Effets sur les symptômes de la sécheresse oculaire

Le SSO a été évalué par les patients au moyen d'une échelle visuelle analogique (EVA) (0 = aucun inconfort, 100 = inconfort maximal) lors de chacune des visites de l'étude. Au début de l'étude, le SSO moyen se situait entre 40 et 70. Dans l'ensemble des études, la réduction du SSO a été plus forte sous XIIDRA que sous placebo au 42e et au 84e jours (**Figure 1**).

Figure 1 : Score de sécheresse oculaire – Variation moyenne (é.-t.) par rapport au départ et différence entre les traitements (XIIDRA – placebo) lors d'études de 12 semaines chez des patients souffrant de sécheresse oculaire

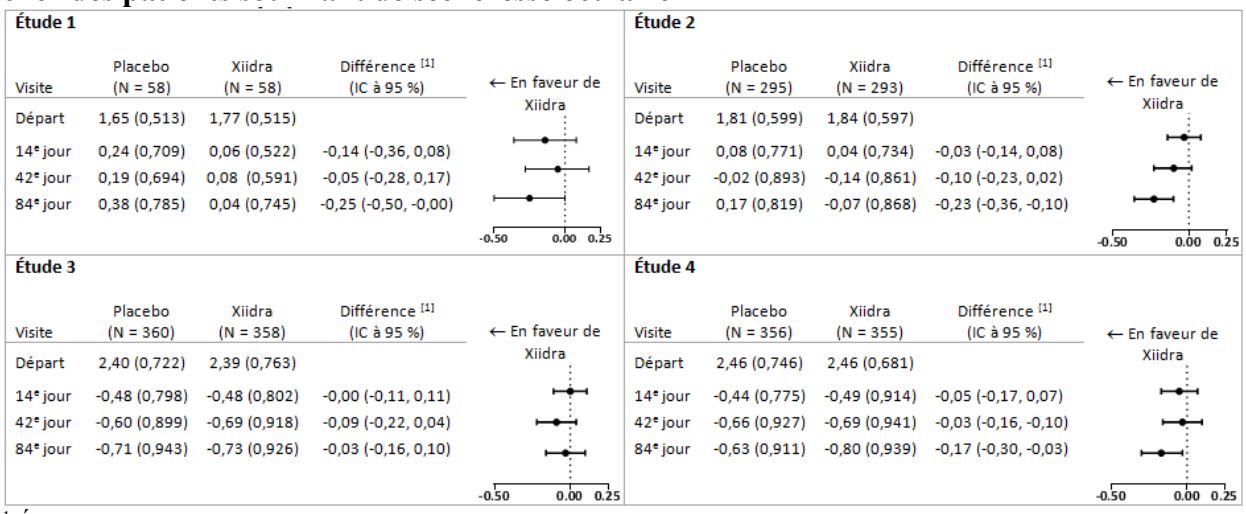


[1] Étude 1 : d'après une analyse de covariance; valeurs corrigées en fonction des valeurs de départ; études 2 à 4 : d'après une analyse de covariance; valeurs corrigées en fonction des valeurs de départ et des facteurs de stratification appliqués à la randomisation. L'analyse regroupait tous les patients soumis à la répartition aléatoire et traités. Les données manquantes ont été imputées au moyen des dernières données disponibles. Lors de l'étude 1, un des patients sous XIIDRA pour qui on n'avait pas de valeur de départ a été exclu de l'analyse.

Effets sur les signes de la sécheresse oculaire

Le score de coloration de la cornée inférieure à la fluorescéine (SCCIF) (0 = absence de coloration, 1 = lésions ponctuées rares/peu nombreuses, 2 = lésions individuelles et dénombrables, 3 = lésions trop nombreuses pour être dénombrées, mais non coalescentes, 4 = lésions coalescentes) a été évalué lors de chacune des visites de l'étude. Le SCCIF moyen initial était d'environ 1,8 chez les participants des études 1 et 2, et de 2,4 chez ceux des études 3 et 4. Le 84e jour, la réduction du SCCIF était plus marquée sous XIIDRA que sous placebo dans trois des quatre études (**Figure 2**).

Figure 2 : Score de coloration de la cornée inférieure – Variation moyenne (é.-t.) par rapport au départ et différence entre les traitements (XIIDRA – placebo) lors d'études de 12 semaines chez des patients souffrant de sécheresse oculaire



[1] Étude 1 : d'après une analyse de covariance; valeurs corrigées en fonction des valeurs de départ; études 2 à 4 : d'après une analyse de covariance; valeurs corrigées en fonction des valeurs de départ et des facteurs de stratification appliqués à la randomisation. L'analyse regroupait tous les patients soumis à la répartition aléatoire et traités. Les données manquantes ont été imputées au moyen des dernières données disponibles. Lors de l'étude 2, un des patients sous placebo dont l'œil à l'étude n'avait pas été désigné a été exclu de l'analyse.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Le lifitegrast se lie à l'antigène 1 associé à la fonction lymphocytaire (LFA-1), une protéine siégeant à la surface des leucocytes (appelée *intégrine*), et inhibe l'interaction entre le LFA-1 et le ligand qui y est associé, soit la molécule d'adhésion intercellulaire-1 (ICAM-1). L'ICAM-1 est parfois surexprimée dans les tissus cornéens et conjonctivaux en présence de sécheresse oculaire. L'interaction entre le LFA-1 et l'ICAM-1 favorise la migration et l'activation des lymphocytes T, ce qui stimule la libération des cytokines qui participent au maintien de l'inflammation. Des études in vitro ont permis de démontrer que le lifitegrast pourrait inhiber l'adhésion des lymphocytes T à l'ICAM-1 immobilisée et la sécrétion de cytokines inflammatoires importantes dans des cellules mononuclées de sang périphérique humain. Les effets thérapeutiques du lifitegrast ont été démontrés au cours de plusieurs études pharmacologiques réalisées in vivo. L'une d'elles, une étude clinique vétérinaire menée chez des chiens présentant une kératoconjonctivite sèche d'apparition spontanée à qui on a administré une dose de solution ophtalmique de lifitegrast à 1,0 % 3 fois par jour pendant 12 semaines, a permis de démontrer une amélioration des scores au test de Schirmer indiquant une production accrue de larmes. Un effet pharmacologique atténuant l'inflammation de la conjonctive a également été observé lors d'épreuves histopathologiques. Dans un modèle murin d'abrasion et d'inflammation cornéennes associées au port de lentilles cornéennes, l'administration oculaire topique de lifitegrast (à 0,1 %, à 1,0 % et à 5,0 %) avant l'abrasion cornéenne ou la provocation bactérienne était corrélée à une réduction significative de l'infiltration des neutrophiles, aux 3 doses. D'autres épreuves ont permis de confirmer que le lifitegrast était présent dans le tissu cornéen aux 3 doses.

Lors d'études pharmacologiques sur l'innocuité, il a été démontré que l'administration intraveineuse de lifitegrast n'entraînait aucun effet indésirable touchant les fonctions du système nerveux central, cardiovasculaires ou pulmonaires.

TOXICOLOGIE

On a mené des études de 13 et de 39 semaines sur des lapins blancs de Nouvelle-Zélande et des chiens beagle afin d'évaluer la toxicité oculaire de doses répétées. Les animaux ont reçu le médicament par voie topique 3 fois par jour. On a observé un plissement ou un clignement des yeux chez les deux espèces immédiatement après l'administration du lifitegrast, mais ces effets n'étaient pas nocifs. Les autres effets bénins notés au cours de l'étude de 39 semaines comprenaient une régénération légèrement plus marquée des fibres musculaires de la langue chez les lapins traités à raison de ≥ 1,05 mg/œil/jour, et une inflammation granulomateuse minime de la langue chez quelques-uns des chiens ayant reçu la dose la plus forte (5,25 mg/œil/jour). Chez les deux espèces, la dose sans effet nocif observé (DSENO) sur le plan oculaire a été de 5,25 mg/œil/jour (35 µL/œil dans une solution à 5 %, administrée trois fois par jour), soit la plus forte des doses évaluées. Cette DSENO se traduit par une marge d'innocuité 1,05 fois plus grande chez l'humain si l'on tient compte de la dose totale en milligrammes par jour, et 138 fois et 16 fois plus grande chez l'humain que chez le lapin et le chien, respectivement si l'on tient compte de l'exposition générale (ASC) maximale observée lors des essais cliniques.

Quant à la toxicité générale, la DSENO du lifitegrast après administration intraveineuse chez le chien beagle s'est chiffrée à 30 mg/kg/jour, soit la plus forte des doses évaluées lors d'une étude de 4 semaines. Voilà qui donne lieu à une marge d'innocuité environ 20 000 fois plus grande chez l'humain, d'après les valeurs de l'ASC. Chez le rat, la DSENO s'est établie à 10 mg/kg/jour, à la lumière des observations faites lors de l'administration intraveineuse d'une dose de 30 mg/kg/jour au cours d'une étude de 13 semaines : fréquence accrue d'hyperplasie thymique chez les femelles; effets touchant les reins, la vessie, l'urètre et la prostate chez un mâle; et effets sur les testicules et l'épididyme chez un autre mâle. La DSENO établie chez le rat se traduit par une marge d'innocuité environ 660 fois plus grande chez l'humain.

Comme l'exposition générale au lifitegrast est faible après l'administration oculaire de la dose recommandée chez l'humain, on ignore dans quelle mesure les observations faites chez l'animal traduisent un risque quant à l'emploi clinique de XIIDRA.

Carcinogénicité

Aucune étude à long terme n'a été réalisée chez l'animal pour évaluer le pouvoir cancérogène du lifitegrast, car l'exposition générale au lifitegrast était très faible suivant son administration oculaire topique.

Génotoxicité

Le lifitegrast ne s'est pas révélé mutagène lors du test d'Ames in vitro. On n'a pas non plus observé de signes d'effet clastogène lors de l'analyse in vitro des aberrations chromosomiques des cellules de mammifères (cellules ovariennes de hamsters chinois), sauf à des concentrations cytotoxiques en l'absence d'activation métabolique. Le lifitegrast ne s'est pas révélé clastogène lors du test des micronoyaux réalisé in vivo chez la souris, ce qui témoigne de l'absence de génotoxicité.

Toxicité pour la reproduction et le développement

Lors d'une étude évaluant à la fois la toxicité pour la reproduction et le développement, l'administration de lifitegrast par voie intraveineuse à des doses pouvant atteindre 30 mg/kg/jour, depuis avant l'accouplement jusqu'au 17e jour de la gestation, n'a eu aucun effet sur la fertilité ni la capacité de reproduction des rats et des rates traités. La DSENO de 30 mg/kg/jour se traduit par une marge d'innocuité environ 5400 fois plus grande chez l'humain, d'après les valeurs de l'ASC.

Lors de l'étude sur la toxicité pour la reproduction et le développement menée chez le rat, la DSENO pour le développement a été établie à 10 mg/kg/jour, vu la fréquence accrue de pertes avant l'implantation et de malformations du squelette observée à la dose de 30 mg/kg/jour. La DSENO de 10 mg/kg/jour se traduit par une marge d'innocuité environ 460 fois plus grande chez l'humain, d'après les valeurs de l'ASC.

Au cours d'une étude sur la toxicité pour le développement menée chez le lapin, l'administration intraveineuse de lifitegrast à des lapines gravides pendant l'organogenèse (du 7e au 19e jour de la gestation) a donné lieu à des cas d'omphalocèle (malformation externe), tant à la dose la plus faible (3 mg/kg/jour) qu'à la dose la plus forte (30 mg/kg/jour). On n'a donc pas établi la DSENO pour le développement chez le lapin. À la dose la plus faible, l'exposition générale (ASC) correspondait à environ 460 fois l'exposition maximale signalée lors des essais cliniques chez l'humain.

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

RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

XIIDRA[MD]

Solution ophtalmique de lifitegrast

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **XIIDRA[MD]** et à chaque renouvellement d'ordonnance. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **XIIDRA**.

Pourquoi XIIDRA est-il utilisé?

Les gouttes XIIDRA servent à traiter les signes et symptômes de la sécheresse oculaire. La sécheresse oculaire s'installe lorsque les yeux ne produisent pas suffisamment de larmes ou que les larmes sont anormales.

Comment XIIDRA agit-il?

XIIDRA agit en bloquant l'interaction entre deux types de protéines susceptibles de déclencher l'inflammation associée à la sécheresse oculaire.

Il est important de continuer à utiliser les gouttes XIIDRA chaque jour. Les symptômes de la sécheresse oculaire commencent parfois à s'atténuer après 2 semaines seulement.

Quels sont les ingrédients de XIIDRA?

Ingrédient médicinal : lifitegrast à 5 % p/v

Ingrédients non médicinaux : chlorure de sodium, phosphate dibasique de sodium anhydre, hydroxyde de sodium et [ou] acide chlorhydrique (pour ajuster le pH), thiosulfate de sodium pentahydraté et eau pour injection.

XIIDRA est offert sous la forme posologique qui suit :

XIIDRA est une solution stérile transparente, incolore à légèrement jaunâtre, sans agent de conservation, offerte en contenants à usage unique de polyéthylène basse densité, emballés dans des sachets d'aluminium (5 contenants à usage unique par sachet). Chaque contenant à usage unique renferme 0,2 mL de solution équivalant à 10 mg de lifitegrast.

Chaque boîte contient 12 sachets.

Ne prenez pas XIIDRA si :

Vous êtes allergique au lifitegrast ou à l'un des ingrédients de XIIDRA. Voir la section **Quels sont les ingrédients de XIIDRA?**

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser XIIDRA, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous êtes enceinte ou envisagez une grossesse; on ne sait pas si XIIDRA nuira à votre bébé à naître;
- si vous allaitez ou prévoyez le faire; on ne sait pas si XIIDRA passe dans le lait maternel.

Autres mises en garde à connaître :
XIIDRA peut temporairement brouiller votre vision quand vous mettez les gouttes. Si votre vue est brouillée, attendez que votre vision redevienne normale pour conduire ou utiliser une machine.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez : médicaments; vitamines; minéraux; suppléments naturels; produits alternatifs; etc.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec XIIDRA :
Il n'existe aucune interaction médicamenteuse connue avec le lifitegrast.

Comment utiliser XIIDRA :
XIIDRA ne doit être utilisé que dans les yeux.

- La dose recommandée est une goutte dans chaque œil, 2 fois par jour.

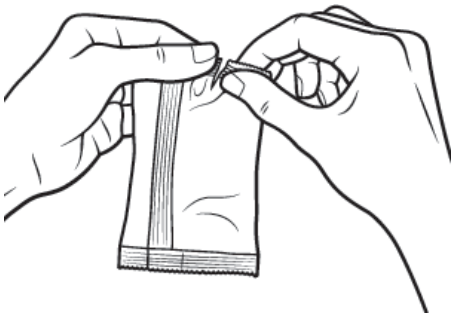
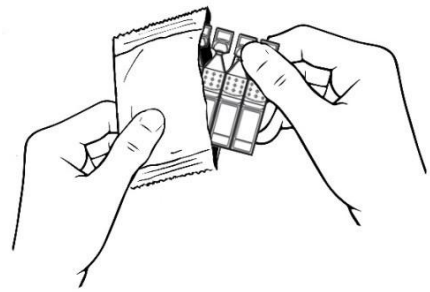
Avant d'utiliser XIIDRA :

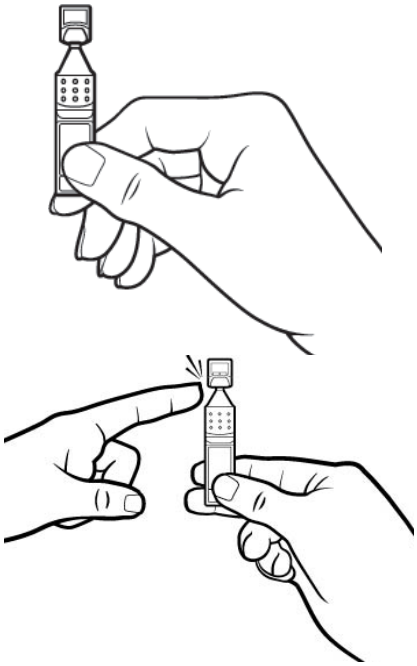
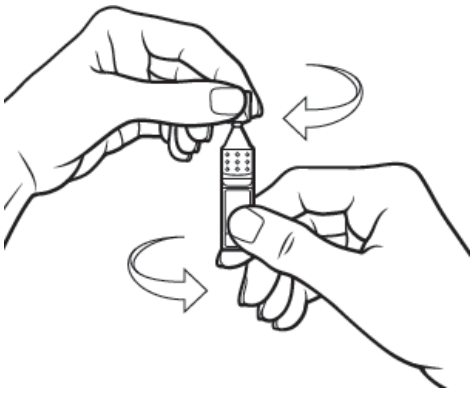
- Lavez-vous les mains avant chaque utilisation afin de ne pas infecter vos yeux quand vous appliquez XIIDRA.
- Si vous portez des lentilles cornéennes (verres de contact), enlevez-les avant d'utiliser XIIDRA. Vous pourrez les remettre 15 minutes après avoir appliqué vos gouttes.
- Les gouttes XIIDRA sont présentées dans des contenants à usage unique emballés dans un sachet d'aluminium. Laissez les contenants à usage unique dans le sachet d'aluminium jusqu'à l'utilisation de XIIDRA.
- L'embout du contenant à usage unique de XIIDRA ne doit pas entrer en contact avec votre œil ni avec aucune autre surface (cette précaution permet de prévenir les blessures à l'œil ainsi que toute contamination).

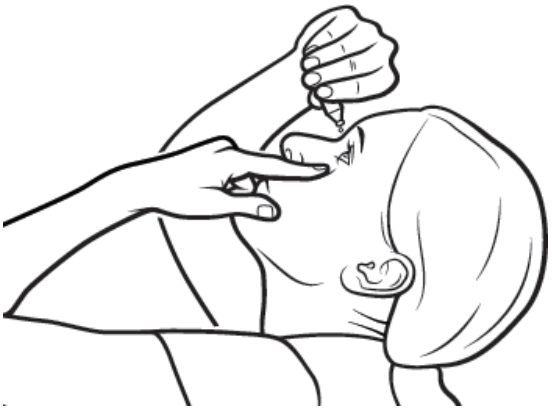
À propos des contenants à usage unique :
Chaque contenant à usage unique de XIIDRA contient assez de médicament pour traiter vos 2 yeux une fois.

- En fait, il contient un peu plus de solution au cas où vous ne réussiriez pas à appliquer une goutte dans votre œil du premier coup.
- Après avoir appliqué les gouttes, jetez le contenant à usage unique et toute quantité inutilisée de solution.
- Ne gardez aucune quantité restante de XIIDRA pour plus tard.

Mode d'emploi :

Étape 1. • Prenez un sachet d'aluminium dans la boîte de XIIDRA. • Ouvrez le sachet et retirez-en la plaquette de contenants à usage unique. • Détachez 1 contenant à usage unique de la plaquette.	 
Étape 2. • Remettez le reste de la plaquette de contenants à usage unique dans le sachet. • Repliez le bord de celui-ci pour le fermer.	 

Étape 3. • Tenez le contenant de XIIDRA à la verticale. • Tapotez la partie supérieure du contenant jusqu'à ce que toute la solution se soit retrouvée dans la partie inférieure de celui-ci.	
Étape 4. • Tournez la languette pour ouvrir le contenant. • Assurez-vous que l'embout du contenant à usage unique ne touche à rien (cette précaution permet de prévenir toute contamination).	
Étape 5. • Penchez la tête vers l'arrière. • Si vous êtes incapable de pencher la tête, allongez-vous.	

Étape 6. • Tirez doucement votre paupière inférieure vers le bas et regardez vers le haut. **Étape 7.** • Placez l'embout du contenant de XIIDRA près de votre œil, assurez-vous qu'il n'entre pas en contact avec votre œil. **Étape 8.** • Pressez légèrement sur le contenant. • Laissez 1 goutte tomber dans l'espace entre votre paupière inférieure et votre œil. • Si la goutte n'atteint pas votre œil, réessayez.	
Étape 9. • Répétez les étapes 5 à 8 pour l'autre œil. • Chaque contenant renferme assez de XIIDRA pour vos deux yeux. **Après l'utilisation** Après avoir appliqué 1 goutte dans chaque œil, jetez le contenant ouvert et tout produit restant. Si vous portez des lentilles cornéennes (verres de contact), attendez au moins 15 minutes avant de les remettre.	

Dose habituelle :
Appliquez 1 goutte de XIIDRA dans chaque œil, 2 fois par jour, à environ 12 heures d'intervalle.

Surdosage :

Si vous croyez avoir utilisé trop de XIIDRA, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :
Si vous oubliez une dose de ce médicament, utilisez-la dès que vous y pensez. Toutefois, si c'est presque l'heure de votre prochaine dose, sautez la dose oubliée et utilisez la dose suivante à l'heure prévue. Reprenez ensuite votre horaire habituel. Il ne faut pas administrer 2 doses à la fois.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à XIIDRA?
Ce ne sont pas là tous les effets secondaires que vous pourriez ressentir lors de l'utilisation de XIIDRA. Si vous éprouvez un effet secondaire qui n'est pas énuméré ci-dessous, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires suivants ont été signalés très souvent :
- irritation des yeux, douleur oculaire, réaction oculaire au moment de l'application des gouttes,
- goût désagréable dans la bouche.

Ces effets surviennent au moment où les gouttes sont instillées dans les yeux.

Les autres effets secondaires courants étaient les suivants :
- vision floue,
- démangeaisons dans les yeux,
- rougeurs oculaires,
- larmoiement accru,
- maux de tête,
- sensibilité à la lumière.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Si l'effet est sévère uniquement	Tous les cas	
Réactions allergiques : difficulté à respirer ou à avaler, enflure de la langue, des lèvres ou du visage, éruption cutanée, démangeaisons et urticaire			√

Si vous présentez un effet secondaire qui n'est pas mentionné ici ou que celui-ci s'aggrave au

point de perturber vos activités quotidiennes, dites-le à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets secondaires
Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En visitant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- Par téléphone, en composant le numéro 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.

Conservation :

- Conservez XIIDRA à une température comprise entre 15 et 30 °C.
- Entreposez XIIDRA dans le sachet d'aluminium pour le protéger de la lumière.
- N'ouvrez pas le sachet d'aluminium XIIDRA avant d'être prêt à utiliser les gouttes ophtalmiques.
- Remettez les contenants à usage unique non ouverts dans leur sachet d'aluminium d'origine pour les protéger d'une exposition excessive à la lumière.
- Jetez les contenants à usage unique ouverts immédiatement après utilisation.

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

Pour en savoir davantage au sujet de XIIDRA :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada https://www.canada.ca/en/health-canada.html ou le site Web du fabricant www.bausch.ca ou en téléphonant au 1-888-459-5000.

Le présent dépliant a été rédigé par Bausch & Lomb Inc.
1400 N Goodman Street
Rochester, NY 14609 USA

XIIDRA est une marque déposée.

Dernière révision : 20 août 2024
Version de Bausch + Lomb : 19 mai 2026