

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**Pr Lotemax<sup>MC</sup>**

(suspension ophtalmique d'étabonate de lotéprednol à 0,5 % p/v)

Corticostéroïde

Norme alléguée

Bausch and Lomb, Inc.  
Rochester, NY 14609  
www.bausch.com

Date de rédaction :  
12 janvier 2009

Distribué au Canada par :

Bausch and Lomb Canada, Inc.  
Vaughan (Ontario) L4K 4B4

Numéro de contrôle : 117231

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ</b> .....	<b>3</b>
SOMMAIRE DES RENSEIGNEMENTS SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
RÉACTIONS DÉFAVORABLES .....	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	12
SURDOSAGE .....	12
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	12
STABILITÉ ET ENTREPOSAGE .....	13
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	13
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	13
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES</b> .....	<b>14</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	14
ÉTUDES CLINIQUES .....	14
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	18
MICROBIOLOGIE .....	24
TOXICOLOGIE .....	24
RÉFÉRENCES : .....	28
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS</b> .....	<b>29</b>

## PrLotemax<sup>MC</sup>

(suspension ophtalmique d'étabonate de lotéprednol à 0,5 % p/v)

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

#### SOMMAIRE DES RENSEIGNEMENTS SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Ophthalmique	Suspension à 0,5 % p/v	Chlorure de benzalkonium <i>Pour en obtenir la liste complète, veuillez consulter la section « Formes posologiques, composition et conditionnement ».</i>

#### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

La suspension ophtalmique Lotemax<sup>MC</sup> (étabonate de lotéprednol) est indiquée pour :

- Le traitement de l'inflammation postopératoire après une chirurgie de la cataracte

#### Enfants (< 18 ans) :

Lotemax<sup>MC</sup> ne doit pas être utilisé chez les enfants. L'innocuité et l'efficacité de Lotemax<sup>MC</sup> n'ont pas été étudiées chez les enfants.

#### Personnes âgées :

On n'a observé aucune différence globale sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité entre les patients âgés et les patients plus jeunes.

#### CONTRE-INDICATIONS

- Infection oculaire soupçonnée ou confirmée : maladies virales de la cornée et de la conjonctive, y compris la kératite épithéliale à *Herpes simplex* (kératite dendritique), la vaccine et la varicelle; infection oculaire non traitée; infection mycobactérienne de l'œil et maladies fongiques des structures oculaires.
- Hypersensibilité à ce médicament, à l'un des ingrédients retrouvés dans la préparation ou les composants du contenant ou à d'autres corticostéroïdes. Pour en obtenir la

liste complète, veuillez consulter la section « Formes posologiques, composition et conditionnement ».

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

Destiné à un usage ophtalmique uniquement.

Lotemax<sup>MC</sup> est indiqué pour un traitement à court terme uniquement (jusqu'à 14 jours). L'ordonnance initiale et le renouvellement de l'ordonnance de Lotemax<sup>MC</sup> doivent être obtenus auprès d'un médecin, uniquement après un examen ophtalmologique approprié. Si les signes et symptômes ne s'améliorent pas après deux jours, il y a lieu de réévaluer le patient. Si Lotemax<sup>MC</sup> est utilisé pendant 10 jours ou plus, une surveillance étroite de la pression intraoculaire s'impose. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Ophtalmologie**.

L'utilisation de stéroïdes après une chirurgie de la cataracte pourrait retarder la guérison des plaies.

L'utilisation prolongée de corticostéroïdes peut entraîner la formation d'une cataracte et/ou l'apparition du glaucome. Lotemax<sup>MC</sup> ne doit pas être utilisé en cas de glaucome ou de pression intraoculaire élevée à moins d'absolue nécessité, dans quel cas une surveillance ophtalmologique étroite doit être exercée. Il faut faire preuve d'une prudence extrême, et la durée du traitement doit être aussi courte que possible. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Ophtalmologie**.

Lotemax<sup>MC</sup> ne doit pas être utilisé en présence d'infections mycobactériennes, fongiques ou virales de l'œil (soupçonnées ou confirmées). Lotemax<sup>MC</sup> pourrait supprimer la réponse de l'hôte et, ainsi, augmenter le risque d'infections oculaires secondaires. L'utilisation de Lotemax<sup>MC</sup> chez les patients ayant des antécédents d'infections à *Herpes simplex* exige une grande prudence et une surveillance étroite. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Ophtalmologie**.

Lotemax<sup>MC</sup> contient du chlorure de benzalkonium. Voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**.

Lotemax<sup>MC</sup> n'a pas été étudié chez les femmes enceintes ou qui allaitent, mais il s'est révélé tératogène chez les animaux. Lotemax<sup>MC</sup> ne doit pas être utilisé chez les femmes enceintes ou qui allaitent à moins que les bienfaits pour la mère ne l'emportent clairement sur les risques pour le fœtus ou l'enfant allaité. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières**.

### **Carcinogénèse et mutagenèse**

Aucune étude à long terme chez l'animal n'a été effectuée pour évaluer le potentiel cancérigène de l'étabonate de lotéprednol. L'étabonate de lotéprednol n'a démontré

aucune génotoxicité lors des tests *in vitro* (test Ames, épreuve sur cellules de lymphome murin à gène tk ou test d'aberration chromosomique sur des lymphocytes humains) et *in vivo* (test du micronoyau sur des cellules d'origine murine pour une dose unique). Voir **TOXICOLOGIE**.

### **Ophthalmologie**

Lotemax<sup>MC</sup> doit être utilisé pour un traitement temporaire à court terme. Si Lotemax<sup>MC</sup> est utilisé pendant 10 jours ou plus, une surveillance de la pression intraoculaire s'impose. L'ordonnance initiale et le renouvellement de l'ordonnance de Lotemax<sup>MC</sup> doivent être obtenus auprès d'un médecin, uniquement après un examen ophtalmologique approprié avec grossissement, par exemple au moyen d'un biomicroscope et, le cas échéant, un test à la fluorescéine. Si les signes et symptômes ne s'améliorent pas après deux jours, il y a lieu de réévaluer le patient.

L'utilisation prolongée de corticostéroïdes pourrait entraîner l'apparition de glaucome avec lésion du nerf optique, des anomalies de l'acuité visuelle et du champ visuel et la formation de cataracte sous-capsulaire postérieure. Lotemax<sup>MC</sup> ne doit pas être utilisé en cas de glaucome ou de pression intraoculaire élevée à moins d'absolue nécessité, dans quel cas une surveillance ophtalmologique appropriée et étroite (y compris de la pression intraoculaire et de la transparence du cristallin) doit être exercée.

Le risque d'infections fongiques de la cornée est particulièrement élevé avec l'application locale de stéroïdes à long terme. Il faut tenir compte de la possibilité d'une invasion fongique en cas d'ulcération cornéenne persistante chez un patient ayant reçu ou recevant des stéroïdes. Au besoin, des cultures fongiques doivent être effectuées.

L'utilisation prolongée des corticostéroïdes pourrait supprimer la réponse de l'hôte et, ainsi, augmenter le risque d'infections oculaires secondaires. Des perforations ont été signalées lors de l'utilisation de stéroïdes topiques en présence de maladies provoquant un amincissement de la cornée ou de la sclérotique. En cas d'affections oculaires purulentes aiguës, les stéroïdes pourraient masquer ou aggraver l'infection existante.

L'utilisation de stéroïdes oculaires pourrait prolonger la maladie et exacerber la gravité de plusieurs infections virales de l'œil (y compris les infections à *Herpes simplex*). L'utilisation d'un corticostéroïde dans le traitement des patients ayant des antécédents d'infection à *Herpes simplex* exige une grande prudence.

Les préparations à base de chlorure de benzalkonium doivent être utilisées avec prudence chez les personnes portant des lentilles cornéennes souples. Voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Administration**.

### **Fonction sexuelle/reproduction**

Les effets de Lotemax<sup>MC</sup> sur la fonction sexuelle et la reproduction n'ont pas été étudiés chez l'humain. L'administration de doses d'étabonate de lotéprednol de 50 mg/kg/jour à des rats et de 25 mg/kg/jour à des rates (400 et 200 fois la dose clinique de Lotemax<sup>MC</sup>), avant et pendant l'accouplement, était clairement nocive pour les rats, mais n'a pas eu

d'effets négatifs sur la copulation ni sur la fertilité (c.-à-d. capacité des femelles à devenir enceintes). Toutefois, ces doses étaient hautement toxiques et ont eu des effets toxiques considérables et importants sur les grossesses ainsi que sur la survie et le développement de la progéniture. La toxicité maternelle et la survenue possible d'anomalies et de retard de croissance se sont manifestées à partir d'une dose correspondant à 4 fois la dose clinique de Lotemax<sup>MC</sup>. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières – Femmes enceintes.**

### **Effets neurologiques**

L'exposition générale aux corticostéroïdes peut provoquer des perturbations et une suppression de l'axe hypothalamo-hypophysé-surrénalien (HHS). Toutefois, étant donné la très faible exposition générale à l'étabonate de lotéprednol lors de l'utilisation de Lotemax<sup>MC</sup> conformément aux directives, il est peu probable que ces effets possibles se produisent. Voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.**

### **Système endocrinien et métabolisme**

Les glucocorticoïdes, principalement en cas d'exposition générale, réduisent l'activité hypoglycémique de l'insuline et des hypoglycémisants oraux de sorte qu'il peut être nécessaire de modifier la dose des antidiabétiques. À fortes doses, les glucocorticoïdes réduisent aussi la réponse à la somatotrophine. Les minéralocorticoïdes aux doses habituelles et certains glucocorticoïdes à des doses élevées provoquent une hypokaliémie et peuvent amplifier les effets hypokaliémiques des thiazidiques et des diurétiques de l'anse. En association avec l'amphotéricine B, ils peuvent aussi provoquer une hypokaliémie. Les glucocorticoïdes semblent accroître les effets ulcérogènes des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Ils réduisent les concentrations plasmatiques des salicylates, et l'arrêt des stéroïdes pourrait provoquer un salicylisme. Les glucocorticoïdes pourraient augmenter ou réduire les effets des anticoagulants antivitamine K. Les œstrogènes, le phénobarbital, la phénytoïne et la rifampicine augmentent la clairance métabolique des stéroïdes surrénaliens, ce qui exige des ajustements posologiques. Toutefois, étant donné la très faible exposition générale à l'étabonate de lotéprednol lors de l'utilisation de Lotemax<sup>MC</sup> conformément aux directives, il est peu probable que ces effets possibles se produisent. Voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.**

### **Système immunitaire**

Le cortisol et les analogues synthétiques du cortisol ont la capacité de prévenir ou de supprimer l'apparition de chaleur, de rougeur, d'enflure et de sensibilité locales caractéristiques d'une inflammation. Sur le plan microscopique, ils inhibent non seulement la phase précoce du processus inflammatoire (œdème, dépôt de fibrine, dilatation capillaire, migration de leucocytes dans la région enflammée et activité phagocytaire), mais aussi les manifestations ultérieures, comme la prolifération capillaire, la prolifération des fibroblastes, le dépôt de collagène et, plus tard encore, la cicatrisation.

## **Populations particulières**

### **Femmes enceintes :**

Lotemax<sup>MC</sup> ne doit pas être utilisé chez les femmes enceintes à moins que les bienfaits pour la mère ne l'emportent clairement sur les risques pour le fœtus. Aucune étude n'a été menée chez les femmes enceintes. Toutefois, les études chez l'animal ont révélé que l'administration orale de doses équivalant à environ 40 fois la dose clinique de Lotemax<sup>MC</sup> a entraîné une toxicité importante sur la reproduction et le développement. Une toxicité maternelle a été démontrée à des doses inférieures (4 fois la dose clinique de Lotemax<sup>MC</sup>), et même s'il n'y a eu aucun effet tératogène important, on a relevé un retard de croissance et une augmentation possible de la survenue de certaines anomalies. Voir **TOXICOLOGIE – Effets toxiques sur le développement et la reproduction**

### **Femmes qui allaitent :**

Lotemax<sup>MC</sup> ne doit pas être utilisé chez les femmes qui allaitent à moins que les bienfaits pour la mère ne l'emportent clairement sur les risques pour l'enfant ou le nourrisson allaité. Aucune étude n'a été menée chez les femmes qui allaitent. Les stéroïdes à action générale apparaissent dans le lait humain et pourraient supprimer la croissance, interférer avec la production endogène de corticostéroïdes ou causer d'autres effets indésirables.

Nous ne savons pas si l'administration ophtalmique topique de corticostéroïdes entraînera une absorption générale suffisante du médicament pour produire des quantités détectables de médicament dans le lait humain.

### **Enfants :**

Lotemax<sup>MC</sup> ne doit pas être utilisé chez les enfants. L'innocuité et l'efficacité de Lotemax<sup>MC</sup> n'ont pas été étudiées chez les enfants.

### **Personnes âgées :**

On n'a observé aucune différence globale sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité entre les patients âgés et les patients plus jeunes.

## **Surveillance et épreuves de laboratoire**

Si Lotemax<sup>MC</sup> est utilisé pendant 10 jours ou plus, une surveillance de la pression intraoculaire s'impose. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Généralités**

## **RÉACTIONS DÉFAVORABLES**

### **Aperçu des réactions défavorables du médicament**

Les réactions défavorables associées aux stéroïdes ophtalmiques comprennent une augmentation de la pression intraoculaire, qui peut être associée à une lésion du nerf optique, à des anomalies de l'acuité visuelle et du champ visuel, à la formation de cataracte sous-capsulaire postérieure, à une infection oculaire secondaire attribuable à des agents pathogènes tels qu'*Herpes simplex* et à une perforation du globe à l'endroit où il y a amincissement de la cornée ou de la sclérotique.

Dans 19 études cliniques d'une durée allant de 1 à 42 jours, 1 209 patients ont reçu différentes concentrations d'étabonate de lotéprednol sous forme de gouttes oculaires topiques (0,005 %, 0,05 %, 0,1 %, 0,2 %, 0,5 %). Les effets indésirables liés à l'étabonate de lotéprednol étaient généralement d'intensité légère à modérée, n'étaient pas graves et n'ont pas entraîné l'abandon des études. L'effet oculaire le plus fréquemment signalé comme lié au traitement était l'augmentation de la pression oculaire : 6 % (77/1 209) des patients traités par l'étabonate de lotéprednol, comparativement à 3 % (25/806) des patients ayant reçu le placebo.

À l'exception des augmentations de la pression intraoculaire, l'incidence d'effets indésirables dans le groupe sous étabonate de lotéprednol était semblable, voire inférieure, à celle qui a été relevée dans les groupes témoins sous placebo. On a signalé des démangeaisons liées au traitement chez 3 % des patients traités par le lotéprednol; l'hyperhémie, l'épiphora, la sensation de brûlure ou de picotement autre que celle ressentie à l'instillation, la sensation de corps étranger et la sensation de brûlure ou de picotement à l'instillation ont chacun été signalés chez 2 % des patients. Les céphalées ont été l'effet non oculaire le plus fréquemment signalé comme lié au traitement : 1,2 % des patients traités par le lotéprednol comparativement à 0,6 % des sujets recevant le placebo.

### **Réactions défavorables signalées dans les études cliniques**

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

Deux études de phase III ont été conçues pour évaluer l'innocuité et l'efficacité de Lotemax<sup>MC</sup> dans le traitement de l'inflammation à la suite d'une chirurgie de la cataracte avec implantation de lentille intraoculaire (LIO)<sup>1,2</sup>. Les deux études étaient multicentriques, à répartition aléatoire, à double insu, en groupes parallèles et contrôlées par placebo. Des patients ayant un score combiné de concentration de cellules inflammatoires et de protéines dans la chambre antérieure  $\geq 3$  (modéré, échelle de 0 à 9) ont été admis à l'étude A (n = 227) et à l'étude B (n = 203). Les patients ayant subi une chirurgie intraoculaire ou une chirurgie oculaire au laser au cours des six derniers mois ou ceux qui présentaient toute maladie oculaire autre que la cataracte (p. ex., conjonctivite vernale, glaucome quel qu'il soit, conjonctivite papillaire géante, conjonctivite virale ou bactérienne, uvéite, rétinopathie) étaient exclus des études. Au cours de ces études, 212 patients ont été exposés à Lotemax<sup>MC</sup>.

L'incidence des effets médicaux au cours des études de phase III est décrite dans le tableau ci-dessous.

	Lotemax <sup>MC</sup> n = 212		Placebo n = 218	
	n	%	n	%
Aucun signe ni symptôme	93	44	48	22
Gêne oculaire	28	13	49	22
Épiphora (œil/appl.)	25	12	49	22
Démangeaisons oculaires	24	11	33	15
Photophobie	23	11	72	33
Douleur oculaire	18	8	53	24
Sécheresse oculaire	13	6	18	8
Hyperhémie	11	5	50	23
Cellules inflammatoires dans la chambre antérieure	8	4	20	9
Injection ciliaire	6	3	17	8
Érythème des paupières	6	3	17	8
Écoulement oculaire	5	2	14	6
Œdème cornéen	5	2	17	8
Chémosis	2	1	9	4
Concentration accrue de protéines dans la chambre antérieure	2	1	23	11
Hyphéma	1	< 1	1	< 1

### Pression intraoculaire

L'application de corticostéroïdes topique est associée à une augmentation de la pression intraoculaire. La pression intraoculaire a fait l'objet d'une surveillance étroite au cours des études de phase III.

Au cours de ces études, des augmentations de la pression oculaire de 6 à 9 mm Hg ont été observées chez 11 sujets des groupes recevant Lotemax<sup>MC</sup> et le placebo (voir tableau ci-dessous). Quatre patients, trois du groupe recevant Lotemax et un du groupe recevant le placebo, ont atteint une pression intraoculaire de 22 à 24 mm Hg. Chez ce patient sous placebo, la pression intraoculaire a atteint 29 mm Hg.

## Incidence des augmentations de la pression intraoculaire par rapport aux valeurs initiales

(nombre de patients et pourcentages)

	Visite 2 jours 2-6	Visite 3 jours 7-12	Visite 4 jours 13 et +	Toute visite
<b>Étude de base A</b>				
≥ 10 mm Hg				
Placebo	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
EL	2 (2 %)	1 (1 %)	0 (0 %)	3 (3 %)*
6 à 9 mm Hg				
Placebo	3 (3 %)	1 (1 %)	1 (1 %)	5 (4 %)
EL	1 (1 %)	5 (5 %)	2 (2 %)	7 (6 %)
<b>Étude de base B</b>				
≥ 10 mm Hg				
Placebo	0 (0 %)	1 (1 %)	0 (0 %)	1 (1 %)**
EL	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
6 à 9 mm Hg				
Placebo	4 (4 %)	2 (2 %)	2 (3 %)	6 (6 %)
EL	0 (0 %)	3 (3 %)	2 (2 %)	4 (4 %)

\* Dans un œil, il est apparu une uvéite grave et une augmentation de la pression intraoculaire, qui est passée de 18 mm Hg avant l'intervention à 50 mm Hg à la visite 3.

Dans un œil, il y a eu une augmentation de la pression intraoculaire, qui est passée de 7 mm Hg avant l'intervention à 26 mm Hg après l'intervention et à 30 mm Hg à la visite 2.

Dans un œil, il y a eu une augmentation de la pression intraoculaire, qui est passée de 8 mm Hg avant l'intervention à 23 mm Hg après l'intervention et à 25 mm Hg à la visite 2.

\*\* Dans un œil, il y a eu une augmentation de la pression intraoculaire, qui est passée de 19 mm Hg avant l'intervention à 18 mm Hg après l'intervention et à 48 mm Hg à la visite 3.

## Réactions défavorables signalées dans d'autres études contrôlées et à répartition aléatoire

Dans 19 études cliniques d'une durée allant de 1 à 42 jours, 1 209 patients ont reçu différentes concentrations d'étabonate de lotéprednol sous forme de gouttes oculaires topiques (0,005 %, 0,05 %, 0,1 %, 0,2 %, 0,5 %). L'effet indésirable oculaire le plus souvent signalé comme lié au traitement était l'augmentation de la pression intraoculaire : 6 % (77/1 209) des patients traités par l'étabonate de lotéprednol, comparativement à 3 % (25/806) des patients ayant reçu le placebo.

Les réactions défavorables oculaires qui sont survenues chez 5 à 15 % des patients traités par la suspension ophtalmique d'étabonate de lotéprednol (0,2 % à 0,5 %) dans les études cliniques comprenaient la vision anormale/trouble, la sensation de brûlure à l'instillation, le chémosis, l'écoulement, la sécheresse oculaire, l'épiphora, la sensation de corps étranger, les démangeaisons, l'hyperhémie et la photophobie. Les autres réactions défavorables oculaires étant survenues chez moins de 5 % des patients comprennent la conjonctivite, les anomalies de la cornée, l'érythème des paupières, la kératoconjonctivite, l'irritation/la douleur/la gêne oculaires, la présence de papilles et l'uvéite. Certains des effets étaient semblables aux symptômes de l'affection oculaire sous-jacente à l'étude.

Des réactions défavorables non oculaires sont survenues chez moins de 15 % des patients. Parmi celles-ci, on note les céphalées, la rhinite et la pharyngite.

Dans un résumé des études contrôlées et à répartition aléatoire menées auprès de patients traités par l'étabonate de lotéprednol pendant 28 jours ou plus, l'incidence de l'augmentation significative de la pression intraoculaire ( $\geq 10$  mm Hg) était de 2 % (15/901) chez les patients traités par l'étabonate de lotéprednol et de 0,5 % (3/583) chez les patients ayant reçu le placebo.

### **Réactions défavorables déclarées dans le cadre de la pharmacovigilance**

Pendant plus de 10 ans de pharmacovigilance, plus de 14 millions d'unités de Lotemax<sup>MC</sup> ont été expédiées dans le monde. Durant cette période, sept (7) cas d'effets indésirables qualifiés de graves ont été signalés. Le tableau ci-dessous résume ces effets.

<b>Effets indésirables graves associés à Lotemax<sup>MC</sup> entre mars 1998 et octobre 2008</b>		
<b>Sexe</b>	<b>Âge</b>	<b>Effet</b>
F	84	Bloc auriculo-ventriculaire, fibrillation auriculaire, collapsus pulmonaire, toxicité médicamenteuse, bradycardie
M	40	Augmentation de la pression intraoculaire
F	79	Infection à staphylocoques, ulcère cornéen
F	28	Rejet de greffe, perforation de la cornée, lésion oculaire
F	60	Cicatrice cornéenne, ulcère cornéen, infection cornéenne, cataracte, baisse de l'acuité visuelle, perforation cornéenne, uvéite
F	43	Toxicité oculaire, brûlures chimiques de l'œil, anomalie de l'épithélium cornéen, cicatrice cornéenne
M	inconnu	Baisse de la glycémie

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

Aucune étude précise sur les interactions médicamenteuses n'a été menée. Il n'existe aucune interaction médicamenteuse connue.

Lotemax<sup>MC</sup> contient du chlorure de benzalkonium, lequel interagit avec les lentilles cornéennes souples. Voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Administration**.

Aucune étude n'a été effectuée pour évaluer les interactions médicament-médicament, médicament-aliment, médicament-herbes médicinales et médicament-analyses de laboratoire.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Dose recommandée et ajustement posologique**

Appliquer une ou deux gouttes de Lotemax<sup>MC</sup> dans le sac conjonctival de l'œil ou des yeux ayant été opérés, quatre fois par jour, en commençant 24 heures après la chirurgie et en continuant pendant les deux premières semaines suivant la chirurgie.

### **Dose oubliée**

Il faut indiquer au patient qu'en cas d'oubli de la dose prévue, il doit attendre la dose suivante puis continuer comme auparavant.

### **Administration**

**BIEN AGITER AVANT L'UTILISATION.**

Lotemax<sup>MC</sup> doit être conservé en position verticale à une température se situant entre 15 et 25 °C. Ne pas conserver le produit pendant plus de 28 jours après la première ouverture.

L'agent de conservation dans la solution de Lotemax<sup>MC</sup>, le chlorure de benzalkonium, pourrait être absorbé par les lentilles cornéennes souples et les décolorer. Par conséquent, Lotemax<sup>MC</sup> ne doit pas être utilisé pendant que le patient porte des lentilles cornéennes souples. Les patients qui portent des lentilles cornéennes souples et dont les yeux ne sont pas rouges doivent attendre de dix à quinze minutes après l'instillation de Lotemax<sup>MC</sup> avant de les remettre.

Il faut avertir les patients de ne porter aucune lentille cornéenne si l'œil est rouge. Lotemax<sup>MC</sup> ne doit pas être utilisé pour traiter une irritation liée aux lentilles cornéennes.

## **SURDOSAGE**

Pour la prise en charge d'une ingestion orale accidentelle soupçonnée ou d'un surdosage, veuillez consulter le centre anti-poison de votre région.

Aucun cas de surdosage n'a été signalé.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

Il n'existe aucune explication acceptée de manière générale du mode d'action des corticostéroïdes oculaires. Cependant, on suppose que les corticostéroïdes agissent en stimulant la production de protéines inhibitrices de la phospholipase A<sub>2</sub>, qu'on appelle « lipocortines ». Il semblerait que ces protéines contrôlent la biosynthèse de médiateurs

puissants de l'inflammation, tels que les prostaglandines et les leucotriènes, en inhibant la libération de leur précurseur commun, l'acide arachidonique. Ce dernier est libéré des phospholipides membranaires par la phospholipase A<sub>2</sub>. Les corticostéroïdes peuvent causer une augmentation de la pression intraoculaire.

### **Pharmacodynamie**

Les corticostéroïdes inhibent la réponse inflammatoire provoquée par divers agents; ils retardent ou ralentissent probablement la guérison. Ils inhibent l'œdème, le dépôt de fibrine, la dilatation des capillaires, la migration des leucocytes, la prolifération des capillaires et des fibroblastes, le dépôt de collagène et la formation de cicatrices associées à l'inflammation.

### **Pharmacocinétique**

Les résultats d'une étude de biodisponibilité menée auprès de patients volontaires sains (8 femmes, 2 hommes; âgés de 19 à 44 ans) a permis d'établir que les concentrations plasmatiques d'étabonate de lotéprednol et  $\Delta^1$  d'étabonate d'acide cortiénique (PJ-91), son principal métabolite inactif, étaient inférieures au seuil de détection (1 ng/mL) lors de chaque prélèvement<sup>3</sup>. Ces résultats ont été obtenus à la suite de l'administration oculaire d'une goutte de suspension ophtalmique d'étabonate de lotéprednol à 0,5 % dans chaque œil 8 fois par jour pendant 2 jours ou 4 fois par jour pendant 42 jours.

## **STABILITÉ ET ENTREPOSAGE**

Conserver en position verticale entre 15 et 25 °C (59 et 77 °F). NE PAS CONGELER.

GARDER HORS DE LA PORTÉE DES ENFANTS.

## **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Il n'y a aucune instruction particulière de manipulation pour **Lotemax**<sup>MC</sup>.

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Lotemax<sup>MC</sup> (suspension ophtalmique d'étabonate de lotéprednol à 0,5 % p/v) est présenté dans un flacon de plastique polyéthylène de faible densité blanc avec un compte-gouttes blanc et un bouchon de polypropylène rose dans les formats suivants :

- 2,5 mL en flacon de 7,5 mL
- 5 mL en flacon de 7,5 mL
- 10 mL en flacon de 10 mL
- 15 mL en flacon de 15 mL

Les ingrédients non médicinaux sont les suivants : chlorure de benzalkonium, édétate disodique, glycérine, povidone, eau purifiée et tyloxapol.

De l'acide hydrochlorique et/ou de l'hydroxyde de sodium peuvent être ajoutés pour faire passer le pH à 5,5 – 5,6.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

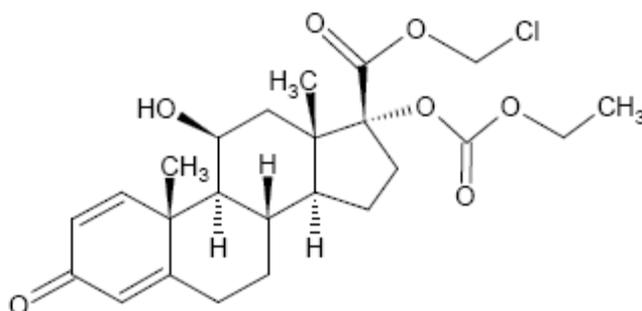
Dénomination commune : étabonate de lotéprednol

Nom chimique : chlorométhyl 17 $\alpha$ -[(éthoxycarbonyl)oxy]-11 $\beta$ -hydroxy-3-oxoandrostano-1,4-diène-17 $\beta$ -carboxylate

Formule moléculaire et masse moléculaire : C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>ClO<sub>7</sub>

Poids moléculaire : 466,96

Formule de l'étabonate de lotéprednol :



Propriétés physicochimiques : L'étabonate de lotéprednol est une poudre de couleur blanche à blanc cassé. Il est structurellement semblable aux autres corticostéroïdes; toutefois, le groupe cétone en position 20 est absent. Il est fortement liposoluble, ce qui accroît sa pénétration dans les cellules. La suspension est essentiellement isotonique, avec une tonicité de 250 à 310 mOsmol/kg. Le pH est ajusté de façon à ce qu'il atteigne 5,5 – 5,6.

### ÉTUDES CLINIQUES

#### Aspect démographique et protocole de l'étude

Deux études à double insu et contrôlées par placebo ont été menées pour évaluer l'innocuité et l'efficacité de Lotemax<sup>MC</sup> dans la maîtrise de la présence de cellules inflammatoires et de la concentration accrue de protéines dans la chambre antérieure chez les patients ayant subi une chirurgie de la cataracte avec implantation de lentille intraoculaire (LIO)<sup>1,2</sup>.

Les deux études étaient multicentriques, à répartition aléatoire, à double insu, en groupes parallèles et contrôlées par placebo. Les patients admis ayant besoin d'une extraction de la cataracte non urgente et d'une implantation de lentille intraoculaire (LIO) dans la chambre postérieure qui, le lendemain de la chirurgie, avaient un score minimum de l'inflammation de la chambre antérieure (ICA) (somme des évaluations des concentrations des cellules inflammatoires et des protéines dans la chambre antérieure) de 3 (modérée, sur une échelle de 0 à 9). Les patients ayant subi une chirurgie intraoculaire ou une chirurgie oculaire au laser au cours des six derniers mois ou ceux qui présentaient toute maladie oculaire autre que la cataracte (p. ex., conjonctivite vernale, glaucome quel qu'il soit, conjonctivite papillaire géante, conjonctivite virale ou bactérienne, uvéite, rétinopathie) étaient exclus des études.

Les patients ont reçu Lotemax<sup>MC</sup> ou un placebo 4 fois par jour dans l'œil opéré un jour après la chirurgie et pendant une durée maximale de 14 jours.

L'évaluation de l'efficacité pour le principal critère d'évaluation était le score de l'inflammation de la chambre antérieure (ICA) (somme des évaluations des concentrations des cellules inflammatoires et des protéines dans la chambre antérieure) à la visite finale (14 jours de traitement). Critères secondaires d'évaluation de l'efficacité : retour aux valeurs normales des concentrations des cellules inflammatoires et des protéines dans la chambre antérieure individuellement, ampleur de la variation dans les évaluations des concentrations des cellules inflammatoires et des protéines dans la chambre antérieure, échec du traitement et évaluation globale de l'investigateur à la visite finale.

Les caractéristiques démographiques des patients et les taux d'achèvement du traitement pour ces deux études sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Étude	Patients commençant/ terminant le traitement	Groupe d'âge (âge moyen)	Pourcentage hommes/femmes noirs/blancs/ autre iris clairs/foncés	Phacoémulsification %	LIO pliable %
A <125>	110/99 117/75	38-92 (70)	39/61 4/89/7 58/42	Lotemax : 91 Placebo : 93	Lotemax : 44 Placebo : 45
B <127>	102/95 101/69	25-99 (71)	42/58 25/72/3 49/51	Lotemax : 79 Placebo : 79	Lotemax : 66 Placebo : 68

Dans les deux études, à la visite finale (report de la dernière observation en cours de traitement [LOCF]), l'inflammation de la chambre antérieure (ICA) s'était résolue chez une plus grande proportion de patients du groupe traité par Lotemax<sup>MC</sup> comparativement au groupe recevant le placebo (p < 0,001).

Dans l'étude A, à la visite finale (LOCF), l'ICA s'était résolue chez 64 % (70/109) des patients du groupe traité par Lotemax<sup>MC</sup> et 29 % (33/113) de ceux du groupe recevant le

placebo ( $p < 0,001$ ). Le taux de résolution et la variation moyenne par rapport au début de l'étude pour les composantes individuelles de l'ICA (cellules inflammatoires et protéines), ainsi que d'autres signes et symptômes, étaient supérieurs dans le groupe recevant l'étabonate de lotéprednol. Le taux d'échec du traitement et l'évolution temporelle des échecs étaient inférieurs dans le groupe recevant Lotemax<sup>MC</sup>; les différences étaient cliniquement pertinentes et statistiquement significatives ( $p < 0,001$ ). Trois patients du groupe recevant l'étabonate de lotéprednol ont présenté une augmentation de la pression intraoculaire supérieure ou égale à 10 mm Hg par rapport aux valeurs préopératoires à la sélection lors d'une ou de plusieurs visites (voir **Réactions défavorables signalées dans les études cliniques**).

### Résolution de l'inflammation de la chambre antérieure lors de l'étude sur l'inflammation postopératoire

Visite	Groupe de traitement	Nombre de patients à risque	Résolution		Effet du traitement	IC à 95 %	Valeur p
			n	%			
2 (jours 2-6)	Lotemax	109	16	14,7 %			
	Placebo	111	4	3,6 %	11,1 %	(3,6 %, 18,6 %)	0,0043
3 (jours 7-12)	Lotemax	102	44	43,1 %			
	Placebo	92	17	18,5 %	24,7 %	(12,2 %, 37,1 %)	0,0002
4 (jours 13-20)	Lotemax	98	69	70,4 %			
	Placebo	76	30	39,5 %	30,9 %	(16,7 %, 45,2 %)	< 0,0001
Visite finale (LOCF)	Lotemax	109	70	64,2 %			
	Placebo	113	33	29,2 %	35,0 %	(22,7 %, 47,3 %)	< 0,0001

Le nombre de patients à risque correspond au nombre de patients ayant un score > 0 au début de l'étude et ayant une évaluation valide en cours de traitement pour la visite. LOCF correspond au report de la dernière observation valide en cours de traitement. La résolution correspond à la proportion de patients à risque chez lesquels le score était de 0 à la fin de l'étude. L'effet du traitement correspond à la différence entre les traitements sur le plan des taux de résolution (EL – placebo) pour tous les investigateurs réunis. Des effets positifs du traitement indiquent que les taux de résolution sont en faveur de l'EL par rapport au placebo. La valeur p est tirée du test de Cochran-Mantel-Haenszel pour l'indépendance de l'attribution du traitement et la résolution, en tenant compte de l'investigateur.

La réduction de la gravité des scores de l'ICA dans l'étude A est illustrée dans le tableau ci-dessous.

Score de l'inflammation de la chambre antérieure : Variation lors de chaque visite							
Visite	Traitement Groupe	Nombre de patients à risque	Obs. moyenne	Variation	Effet du traitement (médian)	IC à 95 %	Valeur p
1 (début de l'étude)	EL	109	3,8	s.o.			
	Placebo	113	3,8	s.o.	s.o.	s.o.	s.o.
2 (jours 2-6)	EL	109	2,2	- 1,6			
	Placebo	111	3,2	- 0,5	- 1,0	(- 1,0, - 1,0)	< 0,001

3 (jours 7-12)	EL	102	1,2	- 2,6			
	Placebo	92	2,5	- 1,4	- 1,0	(- 2,0, - 1,0)	< 0,001
4 (jours 13-20)	EL	98	0,5	- 3,2			
	Placebo	76	1,2	- 2,7	- 1,0	(- 1,0, - 1,0)	0,027
Visite finale (LOCF)	EL	109	0,9	- 2,9			
	Placebo	113	2,1	- 1,7	- 1,0	(- 1,0, - 1,0)	< 0,001

Le nombre de patients à risque correspond au nombre de patients ayant un score > 0 au début de l'étude et ayant une évaluation valide en cours de traitement pour la visite. LOCF correspond au report de la dernière observation valide en cours de traitement. La variation correspond à la variation moyenne de la gravité comparativement au début de l'étude pour cette mesure. Un chiffre négatif indique une amélioration. L'effet du traitement est la différence médiane entre les traitements, et son intervalle de confiance à 95 % est estimé au moyen de méthodes sans distribution pour tous les investigateurs réunis. Un effet négatif du traitement indique que la variation favorise l'EL comparativement au placebo. La valeur p est tirée du test de Cochran-Mantel-Haenszel pour l'égalité des rangs moyens des groupes de traitement pour la variation de la gravité, en tenant compte de l'investigateur.

Dans l'étude B, la proportion de patients dont l'ICA s'était résolue à la visite finale (LOCF) était de 55 % (56/102) dans le groupe traité par Lotemax<sup>MC</sup> et de 28 % (28/100) dans le groupe recevant le placebo (p < 0,001). Pour les composantes individuelles de l'ICA (cellules inflammatoires et protéines), ainsi que d'autres signes et symptômes, le taux de résolution et la variation moyenne par rapport au début de l'étude étaient en faveur de Lotemax<sup>MC</sup>. En élargissant le critère d'efficacité pour y inclure les patients présentant une inflammation légère à la visite finale, l'efficacité de Lotemax<sup>MC</sup> était de 93 % (95/102), comparativement à 65 % pour le placebo (65/100). La différence dans les taux d'échec du traitement ainsi que la différence dans l'évolution temporelle des échecs étaient toutes deux cliniquement pertinentes et statistiquement significatives, en faveur de Lotemax<sup>MC</sup> (p < 0,001).

### Résolution de l'inflammation de la chambre antérieure lors de l'étude sur l'inflammation postopératoire

Visite	Groupe de traitement	Nombre de patients à risque	Résolution		Effet du traitement	IC à 95 %	Valeur p
			n	%			
2 (jours 2-6)	Lotemax	102	10	9,8 %			
	Placebo	100	9	9,0 %	0,8 %	(- 7,2 %, 8,9 %)	0,8448
3 (jours 7-12)	Lotemax	96	33	34,4 %			
	Placebo	83	14	16,9 %	17,5 %	(5,1 %, 30,0 %)	0,0079
4 (jours 13-20)	Lotemax	93	54	58,1 %			
	Placebo	70	27	38,6 %	19,5 %	(4,3 %, 34,7 %)	0,0137
Visite finale (LOCF)	Lotemax	102	56	54,9 %			
	Placebo	100	28	28,0 %	26,9 %	(13,8 %, 40,0 %)	0,0001

Le nombre de patients à risque correspond au nombre de patients ayant un score > 0 au début de l'étude et ayant une évaluation valide en cours de traitement pour la visite. LOCF correspond au report de la dernière observation valide en cours de traitement. La résolution correspond à la proportion de patients à risque chez lesquels le score était de 0 à la fin de l'étude. L'effet du traitement correspond à la différence entre les traitements sur le plan des taux de résolution (EL – placebo) pour tous les investigateurs réunis. Des effets positifs du traitement indiquent que les taux de résolution sont en faveur de l'EL par rapport au placebo. La

valeur p est tirée du test de Cochran-Mantel-Haenszel pour l'indépendance de l'attribution du traitement et la résolution, en tenant compte de l'investigateur.

La réduction de la gravité des scores de l'ICA dans l'étude B est illustrée dans le tableau ci-dessous.

Score de l'inflammation de la chambre antérieure : Variation lors de chaque visite							
Visite	Traitement Groupe	Nombre de patients à risque	Obs. moyenne	Variation	Effet du traitement (médian)	IC à 95 %	Valeur p
1 (début de l'étude)	EL	102	3,5	s.o.			
	Placebo	100	3,7	s.o.	s.o.	s.o.	s.o.
2 (jours 2-6)	EL	102	2,2	- 1,3			
	Placebo	100	2,8	- 0,9	0,0	(- 1,0, 0,0)	0,060
3 (jours 7-12)	EL	96	1,4	- 2,2			
	Placebo	83	2,2	- 1,4	- 1,0	(- 1,0, 0,0)	0,044
4 (jours 13-20)	EL	93	0,7	- 2,8			
	Placebo	70	1,4	- 2,3	0,0	(- 1,0, 0,0)	0,145
Visite finale (LOCF)	EL	102	0,9	- 2,6			
	Placebo	100	2,2	- 1,5	- 1,0	(- 1,0, - 1,0)	0,001

Le nombre de patients à risque correspond au nombre de patients ayant un score > 0 au début de l'étude et ayant une évaluation valide en cours de traitement pour la visite. LOCF correspond au report de la dernière observation valide en cours de traitement. La variation correspond à la variation moyenne de la gravité comparativement au début de l'étude pour cette mesure. Un chiffre négatif indique une amélioration. L'effet du traitement est la différence médiane entre les traitements, et son intervalle de confiance à 95 % est estimé au moyen de méthodes sans distribution pour tous les investigateurs réunis. Un effet négatif du traitement indique que la variation favorise l'EL comparativement au placebo. La valeur p est tirée du test de Cochran-Mantel-Haenszel pour l'égalité des rangs moyens des groupes de traitement pour la variation de la gravité, en tenant compte de l'investigateur.

Les deux traitements ont été très bien tolérés. Aucune augmentation cliniquement significative de la pression intraoculaire ( $\geq 10$  mm Hg) n'a été observée dans le groupe recevant Lotemax<sup>MC</sup> dans cette étude. Un patient du groupe recevant le placebo répondait à ce critère (voir **Réactions défavorables signalées dans les études cliniques**).

Les quatre patients ayant été retirés de l'étude en raison d'effets indésirables faisaient partie du groupe recevant le placebo.

Ainsi, Lotemax<sup>MC</sup> a entraîné une réduction cliniquement significative des signes et des symptômes d'inflammation de la chambre antérieure à la suite d'une chirurgie de la cataracte comparativement au placebo dans cette population de patients.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Les résultats d'une étude de liaison compétitive a révélé que l'EL a une affinité de liaison pour les récepteurs des glucocorticoïdes (de type II) qui est 4,3 fois plus forte que celle de la dexaméthasone, et qu'il s'est lié de façon compétitive à la transcortine. Tout au contraire, les métabolites de l'EL, PJ-90 et PJ-91, ne se sont pas liés aux récepteurs des glucocorticoïdes.

### **Pharmacodynamie primaire – Oculaire**

L'EL a démontré une activité anti-inflammatoire dans de multiples modèles oculaires d'inflammation chez les lapins; toutefois, l'ampleur de l'effet variait en fonction du modèle utilisé et des critères d'évaluation analysés. Aux doses spécifiques testées, les effets anti-inflammatoires de l'EL étaient semblables ou inférieurs à ceux des composés de comparaison évalués. En général, ces études visaient à apporter des données de validation de concept et ne comportaient pas de profils dose-réponse complets pour l'EL et les composés de comparaison évalués. Elles n'offrent pas de données formelles sur la puissance relative de l'EL par rapport aux anti-inflammatoires. Un résumé des modèles d'inflammation oculaire utilisés figure ci-dessous.

#### **Modèles d'inflammation oculaire chez les lapins**

##### **i) Modèles de paracentèse, de moutarde azotée, d'endotoxine de type *Shigella* et d'uvéite auto-immune**

**Résumé :** L'EL (0,5 %) a inhibé une augmentation des taux de protéines dans l'humeur aqueuse dans tous les modèles, avec une efficacité semblable à celle de la dexaméthasone (0,1 %) et à celle du flurbiprofène (0,03 %).

##### **ii) Modèle d'inflammation oculaire provoquée par une endotoxine intravitréenne (*E. coli*)**

**Résumé :** L'EL (1 %) a eu des effets anti-inflammatoires semblables ou inférieurs à ceux que l'on observait avec la prednisolone (1 %). Les deux agents ont réduit l'infiltration leucocytaire dans l'humeur aqueuse. La prednisolone, contrairement à l'EL, a aussi réduit l'activité de la myéloperoxidase (MPO) dans l'iris et le corps ciliaire comparativement au placebo.

##### **iii) Modèle d'uvéite aiguë (provoquée par une endotoxine)**

**Résumé :** Dans ce modèle, l'EL (0,5 %) a eu une activité anti-inflammatoire, telle qu'elle a été évaluée par l'hyperhémie conjonctivale, la concentration accrue de protéines dans la chambre antérieure, la fibrine et l'hyperémie de l'iris, sans effet significatif sur les cellules de la chambre antérieure ni sur les taux de protéines dans l'humeur aqueuse. Pour plusieurs de ces mesures, l'activité anti-inflammatoire de l'EL était inférieure à celle que l'on observait pour la dexaméthasone (0,1 %) et/ou la fluorométholone (0,1 %).

##### **iv) Modèle d'uvéite auto-immune chronique provoquée par un adjuvant**

**Résumé :** Les effets anti-inflammatoires de l'EL (1 %) étaient semblables à ceux de la dexaméthasone (0,1 %), mais inférieurs à ceux de la fluorométholone (0,1 %), tel qu'ils ont été évalués par l'hyperhémie conjonctivale, l'œdème cornéen, la néovascularisation cornéenne, la concentration accrue de cellules inflammatoires et de protéines dans la chambre antérieure, l'hyperémie de l'iris et les taux de protéines dans l'humeur aqueuse.

##### **v) Modèle d'inflammation cornéenne provoquée par l'essence de girofle**

**Résumé :** Après l'inoculation d'essence de girofle dans le stroma de la cornée, l'EL à 0,5 % était la dose efficace minimale dans ce modèle, et aucun effet anti-inflammatoire n'a été observé aux doses inférieures (0,05 % et 0,1 %). Les doses supérieures d'EL (1 % et 2 %) ont entraîné les effets anti-inflammatoires maximaux dans ce modèle, l'EL à 0,5 % et à 1 % ayant eu une efficacité équivalente à celle de la prednisolone à 0,125 % et à 1 %, respectivement.

### **Pharmacodynamie primaire – Non oculaire**

Les effets anti-inflammatoires de l'EL ont aussi été étudiés dans différents modèles d'inflammation non oculaire chez les rats et les souris.

### Modèles d'inflammation non oculaire

Modèle	Espèces	Composés et doses testés
Œdème de l'oreille provoqué par l'huile de croton	Rat, souris	EL (0,1 %) betaméthasone (0,12 %) hydrocortisone (0,1 %)
Dermatite provoquée par le dinitrofluorobenzène	Rat	EL (0,1 %) hydrocortisone (0,1 %)
Test de granulome provoqué par des boulettes de coton	Rat	EL hydrocortisone betaméthasone (dose ≤ 10 mg/boulette pour chaque composé)
Perméabilité vasculaire provoquée par l'histamine	Rat	EL (0,1 %) dexaméthasone (0,1 %) hydrocortisone (0,1 %)
Œdème de la peau et des pattes provoqué par le carraghénane	Rat	EL (0,1 %) dexaméthasone (0,1 %) hydrocortisone (0,1 %)
Arthrite provoquée par un adjuvant	Rat	EL (0,1 %) dexaméthasone (0,1 %)

Les résultats de ces études confirment la classification de l'EL comme stéroïde anti-inflammatoire topique lorsqu'il est administré directement sur le site de l'inflammation. En fonction du modèle, les effets de l'EL sont semblables ou inférieurs aux effets des autres corticostéroïdes testés à la suite de l'application directe sur le site enflammé. L'EL n'a pas entraîné de réponse significative dans le modèle de dermatite provoquée par le dinitrofluorobenzène, et aucun effet anti-inflammatoire n'a été observé dans les deux modèles nécessitant une absorption générale et une distribution subséquente au site enflammé (modèle d'arthrite provoquée par un adjuvant et modèle d'œdème de la peau et des pattes provoqué par le carraghénane), vraisemblablement en raison de la forte clairance générale de l'EL occasionnant une faible disponibilité générale chez le rat.

### Pharmacodynamie secondaire

*Guérison des plaies et cicatrisation* : L'effet de l'EL sur la guérison des plaies et le processus de cicatrisation a été évalué dans le cadre de plusieurs études *in vivo* et *in vitro*. Chez les lapins, l'administration d'EL à 0,1 % (2 gouttes trois fois par jour pendant 15 jours dans un seul œil) ou de la dexaméthasone à 0,1 % pour le traitement de plaies sur la totalité de l'épaisseur de la cornée a entraîné une diminution de la cicatrisation, une inhibition de l'infiltration de cellules inflammatoires et l'inhibition de la prolifération de fibroblastes comparativement aux yeux non traités. L'effet était à son maximum après le 7<sup>e</sup> jour, période au cours de laquelle le dépôt de collagène était évident dans les yeux non traités. Une autre étude a examiné l'effet de l'EL sur le processus de guérison des plaies cornéennes chez les lapins après une incision de la cornée. Le traitement biquotidien par l'EL (1 %) ou la prednisolone (1 %) pendant 9 jours (17 doses) a entraîné une diminution significative de la résistance à la traction des cicatrices formées, qui était inférieure à celle observée avec la dexaméthasone (0,1 %).

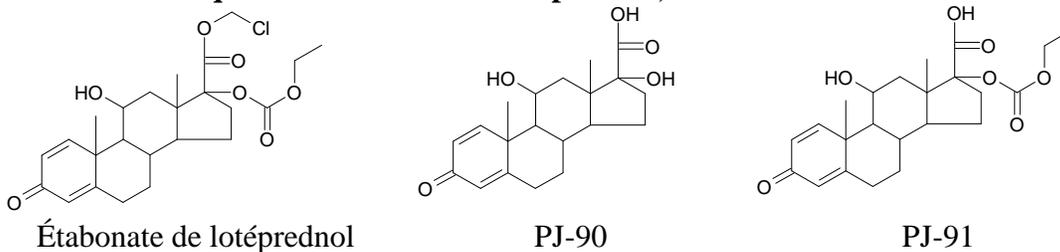
*Pression intraoculaire* : L'administration oculaire topique d'EL (0,1 %, 1 dose par heure pendant 7 heures pendant deux journées consécutives) à des lapins normotendus n'a pas entraîné d'augmentation prolongée de la pression intraoculaire au cours de l'intervalle de 55 heures ayant suivi la première administration. En revanche, le traitement par la dexaméthasone (0,1 %) selon le même schéma posologique a entraîné une augmentation statistiquement significative (3 à 5 mm Hg) de la pression intraoculaire qui a persisté pendant 48 heures après l'administration de la dose initiale.

*Atrophie cutanée et changements au niveau du thymus* : L'effet potentiel de l'EL sur l'atrophie cutanée et les changements au niveau du thymus a été évalué chez les rats à la suite de l'administration topique (dermique) de doses d'EL de 200 mg/rat/jour pendant 14 jours ou 400 mg/rat/jour pendant 7 jours. L'hydrocortisone-17-butyrate comme la betaméthasone-17-valérate ont provoqué une diminution du poids et/ou de l'épaisseur de la peau ainsi qu'une réduction significative du poids du thymus. En revanche, le traitement par l'EL a entraîné une diminution significative du poids de la peau, mais n'a pas eu d'effet sur le poids du thymus dans cette étude.

### Pharmacocinétique

La structure chimique de l'EL et des deux métabolites évalués dans les études pharmacocinétiques est illustrée dans la figure ci-dessous.

#### Structure chimique de l'étabonate de lotéprednol, de PJ-90 et de PJ-91



### Pharmacocinétique oculaire chez les lapins

Les propriétés pharmacocinétiques oculaires de l'EL (0,5 %) marqué au carbone 14 ( $^{14}\text{C}$ ) ont été évaluées à la suite de l'administration oculaire topique (3 gouttes par œil à intervalles de 5 minutes) à des lapins de Nouvelle-Zélande blancs. L'EL était absorbé dans les tissus oculaires, et la présence de métabolites dans ces tissus laisse croire que l'EL est métabolisé dans les tissus oculaires à la suite de l'administration oculaire (voir tableau ci-dessous). Les concentrations sanguines d'EL et de ses métabolites n'étaient pas décelables après l'administration oculaire topique dans cette étude.

**Concentrations moyennes d'EL et des métabolites (nmol/g) dans les tissus oculaires à la suite d'administrations oculaires topiques multiples d'EL marqué au <sup>14</sup>C à des lapins albinos**

Tissu	Analyte	Moment de la collecte (heure)					
		0,5	1	2	4	6	8
Conjonctive	EL	30,5	21,5	16,3	11,5	2,5	5,3
	M <sup>a</sup>	3,5	1,8	1,2	0,8	0,4	1,0
Cornée	EL	3,8	2,1	1,3	0,9	0,6	1,1
	M	4,9	4,1	3,2	2,2	1,8	2,2
Iris/corps ciliaire	EL	1,9	1,1	0,7	0,7	0,2	0,9
	M	0,4	0,3	0,2	0,3	0,1	0,2
Humeur aqueuse	EL	0,027	0,016	0,007	0,003	0,002	0,002
	M	0,017	0,023	0,025	0,011	0,007	0,006

<sup>a</sup> Métabolites. Comprend tous les métabolites contenus dans la phase aqueuse à la suite de l'extraction de l'EL dans un solvant organique.

L'administration concomitante d'autres médicaments ophtalmiques pendant les 30 minutes ayant précédé ou suivi l'administration de l'EL n'a pas entraîné de modifications pertinentes des concentrations d'EL dans les tissus oculaires.

**Pharmacocinétique générale chez les rats et les chiens**

La pharmacocinétique générale de l'EL a été évaluée à la suite de l'administration intraveineuse et orale (5 mg/kg) à quatre chiens bâtards. Les concentrations sanguines d'EL ont diminué rapidement après l'administration intraveineuse, ce qui a révélé un profil de concentrations plasmatiques suivant une tendance biexponentielle. L'EL était éliminé du plasma avec une clairance corporelle totale de 22 L/h et une demi-vie de 2,8 h. L'EL avait un important volume de distribution (37 L), caractéristique des médicaments lipophiles de cette classe. Aucun EL n'a été décelé dans le plasma après l'administration orale ni dans l'urine après l'administration orale ou intraveineuse.

À la suite de l'administration orale d'EL marqué au <sup>14</sup>C (5 mg/kg) à des rats Sprague-Dawley (SD) (5 mâles/groupe), les concentrations d'EL marqué au <sup>14</sup>C dans le sang étaient relativement faibles et constantes (20 à 33 ng/mL) pendant la période de prélèvement de 5 heures. De tous les tissus analysés au cours de cette étude, c'est dans le foie que les concentrations d'EL et de PJ-91 étaient les plus élevées, avec des concentrations maximales d'environ 1,9 µg/g pour l'EL et de 1,3 µg/g pour PJ-91. Les concentrations d'EL dans le foie avaient tendance à être plus élevées que celles de PJ-91; toutefois, dans d'autres tissus, les concentrations d'EL avaient tendance à être inférieures (sang et reins) ou sensiblement semblables à celles de PJ-91 (cœur et poumon).

À la suite de l'administration intraveineuse à des rats SD (3/groupe), l'EL a été rapidement éliminé du plasma de manière biphasique, avec une demi-vie estimée à environ 16 à 49 min, en fonction de la dose (voir tableau ci-dessous). La clairance plasmatique totale de l'EL dépendait de la dose et diminuait avec l'augmentation de la dose. Au cours de l'intervalle de prélèvement de 4 heures après l'administration, environ 9 % de la dose administrée a été retrouvée dans la bile sous forme de PJ-91 et de PJ-90. Des concentrations mesurables d'EL et de PJ-91, mais pas de PJ-90, ont été relevées dans

l'urine, < 4 % de la dose d'EL administrée ayant été retrouvée sous forme intacte pendant l'intervalle de 2,5 heures après l'administration. Ces résultats laissent croire que le foie serait un important site du métabolisme de l'EL et que l'excrétion biliaire des métabolites de l'EL serait une importante voie d'élimination.

**Valeurs des paramètres pharmacocinétiques pour l'EL dans le plasma à la suite de l'administration intraveineuse à des rats**

Dose (mg/kg)	ASC ( $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{mL}$ )	CL ( $\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$ )	T $_{1/2}$ (min)	TSM (min)
1	9,2 ± 0,4	108,53 ± 4,47	15,92 ± 1,23	17,59 ± 0,95
2	16,0 ± 1,1	125,76 ± 9,01	17,22 ± 1,71	18,34 ± 0,80
5	56,1 ± 6,2	90,28 ± 9,98	29,49 ± 0,00	31,98 ± 0,78
10	159,2 ± 31,3	67,35 ± 11,62	43,41 ± 7,58	48,72 ± 8,95
20	333,2 ± 17,9	60,35 ± 3,09	48,82 ± 1,52	51,79 ± 1,70

Abréviations : ASC : aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps, CL : clairance générale;

T $_{1/2}$  : demi-vie terminale apparente; TSM : temps de séjour moyen.

**Études *in vitro***

La stabilité métabolique *in vitro* de l'EL a été évaluée à la suite de l'incubation avec du plasma de rat, de lapin et de chien ainsi qu'un homogénat de foie humain. L'EL était rapidement métabolisé dans le plasma de rat : près de 100 % de l'EL intact a disparu dans un délai de 30 minutes. Toutefois, aucun métabolisme de l'EL n'était évident dans le plasma de lapin et de chien ainsi que dans le plasma humain. Dans l'homogénat de foie humain, le métabolisme de l'EL, bien qu'incomplet, était plus important que celui des autres stéroïdes testés.

**Stabilité métabolique de l'EL et d'autres stéroïdes dans l'homogénat de foie humain**

Composé	% restant à 30 minutes
EL	73
Prednisolone	105
Dexaméthasone	102
Betaméthasone	89

La liaison de l'EL (6,2 à 18,5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) et du métabolite PJ-91 (5 à 15  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) aux protéines plasmatiques et leur distribution dans les globules rouges ont été évaluées *in vitro* dans le sang de chien. L'EL se liait fortement aux protéines plasmatiques (moyenne  $\pm$  É.-T. de 95,3  $\pm$  3,0 % lié) avec cette plage de concentrations. En revanche, PJ-91 se liait aux protéines plasmatiques dans une proportion d'environ 73 %. L'EL et PJ-91 étaient distribués dans les globules rouges avec un coefficient de partage de 7,8 et de 0,25, respectivement.

## **Résumé de la pharmacocinétique**

Les données pharmacocinétiques tirées des études *in vivo* et *in vitro* montrent que l'EL est facilement absorbé dans les tissus oculaires, avec une faible exposition générale après une administration oculaire topique. Dans la mesure où l'EL parvient à la circulation générale, les données sur les rats laissent croire qu'il est métabolisé largement, puis excrété par la bile et l'urine. L'EL se lie fortement aux protéines plasmatiques et est distribué de manière préférentielle dans les composantes cellulaires du sang. Bien que l'EL soit rapidement hydrolysé dans le sang de rat, le métabolisme général chez l'humain a probablement lieu dans le foie.

## **MICROBIOLOGIE**

Cette section ne s'applique pas.

## **TOXICOLOGIE**

### Toxicité d'une dose unique

Les études de toxicité orale aiguë chez les rats et les souris montrent que la dose maximale totale (DMT) d'étabonate de lotéprednol (EL) est supérieure ou égale à 4 000 mg/kg de poids corporel, ce qui correspond à environ 27 000 et 14 000 fois la dose clinique de Lotemax<sup>MC</sup>, respectivement. La DMT pour les deux espèces (rats et souris) pour l'administration sous-cutanée était de > 1 333 mg/kg de poids corporel (la dose maximale pratique pour cette voie d'administration). Des réductions apparentes de la taille de la rate ont été observées dans les deux espèces à l'autopsie à la suite de l'administration sous-cutanée, et celles-ci pourraient être liées au traitement. Les associations de suspension ophtalmique d'EL à 0,5 % et de sulfacétamide (10 % p/v) ou de tobramycine (0,3 % p/v) n'étaient pas toxiques lorsqu'elles étaient administrées par voie orale à des rats ou des souris à un volume de dose de 20 mL/kg de poids corporel, et la DMT du métabolite secondaire possible de l'étabonate de lotéprednol, le PJ-90, était de > 100 mg/kg de poids corporel lorsqu'il était administré par voie sous-cutanée au rat. Ces données indiquent que l'EL présente une toxicité aiguë relativement faible.

### Études de toxicité subchronique à doses répétées

Des études de toxicité de 28 jours menées chez le rat recevant le médicament par voie orale (0,5, 5 ou 50 mg/kg/jour) et chez le lapin recevant le médicament par voie oculaire (0,1 mL/jour d'EL à 0,1 %, à 0,7 % ou à 5 %) ont permis d'établir que le foie était l'organe cible potentiel pour l'EL. On a observé une augmentation des taux d'ALT et de glucose aux doses élevées dans les deux études ainsi que d'autres modifications biochimiques moins uniformes évocatrices d'effets hépatotoxiques.

Aucune modification histologique n'a été constatée dans le foie chez les espèces. Cela laisse à penser que les modifications biochimiques observées représentent un effet hypertrophique concordant avec le fait que le foie est un site important dans le métabolisme de l'EL, tel que l'indique la présence de fortes concentrations des deux métabolites de l'EL dans le liquide biliaire. Les autres changements observés dans ces études correspondaient généralement aux effets auxquels on s'attendrait à la suite de l'administration de doses élevées de corticostéroïdes.

Les effets hépatiques observés dans l'étude chez les rats se sont principalement produits au niveau de dose élevée, qui correspond à un multiple supérieur à environ 400 fois la dose de Lotemax<sup>MC</sup> anticipée chez l'humain, bien que certains signes d'hépatotoxicité aient aussi été relevés au niveau de dose intermédiaire (40 fois ou plus la dose de Lotemax<sup>MC</sup> anticipée chez l'humain). Dans l'étude menée chez les lapins, les effets hépatiques étaient limités au groupe recevant la dose élevée (à savoir environ 40 fois la dose équivalente de Lotemax<sup>MC</sup> chez l'humain). La faible dose (0,5 mg/kg/jour) chez les rats, qui correspond à plus de 4 fois la dose équivalente de Lotemax<sup>MC</sup> chez l'humain, n'a eu aucun effet. Chez les lapins, aucune toxicité significative n'a été relevée à la dose de 0,7 %, qui correspond à environ 6 fois la dose de Lotemax<sup>MC</sup> chez l'humain. Il ne devrait pas y avoir d'absorption générale complète d'EL dans le sang à la suite de l'administration oculaire de Lotemax<sup>MC</sup> chez l'humain. Voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**.

Aucun effet indésirable oculaire n'a été observé à la suite de l'administration d'EL à des concentrations allant jusqu'à 5 % dans la 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrine, d'EL à 0,5 % en association avec la tobramycine à 0,3 % ou d'EL à 0,5 % en association avec la sulfacétamide sodique à 10 % pendant 30 jours. De même, aucun effet indésirable n'a été observé à la suite de l'administration oculaire de PJ-90, un métabolite secondaire possible de l'EL, pendant 28 jours; toutefois, on ne peut tirer de conclusions définitives au sujet du risque d'effet toxique potentiel de PJ-90 sur la base de cette unique étude en raison de ses limites.

#### Études de toxicité chronique à doses répétées

Dans une étude d'une durée de six mois, on a administré à des lapins des gouttes oculaires d'étabonate de lotéprednol (EL) à 0,5 % (30  $\mu$ L) huit fois par jour pendant la première semaine puis quatre fois par jour par la suite. Aucun signe oculaire significatif n'a été signalé. Le poids moyen des surrénales dans le groupe exposé était significativement inférieur, mais aucune modification microscopique correspondante n'a été observée. On a observé plus fréquemment une involution du thymus chez les femelles traitées. La dose utilisée chez le lapin était équivalente à environ 5 fois la dose de Lotemax<sup>MC</sup> chez l'humain.

Dans une étude d'une durée d'un an, des chiens ont reçu 6 gouttes par jour de dexaméthasone à 0,1 %, d'EL à 0,1 % ou d'EL à 0,5 % – cette dernière dose élevée représentant deux fois la dose de Lotemax<sup>MC</sup> utilisée chez l'humain. Entre les semaines 26 et 52, on a observé une incidence accrue d'anomalies du stroma allant d'une légère opacité à des dépôts cristallins dans la cornée de l'œil traité des animaux recevant l'EL à 0,5 %. Un petit nombre d'animaux ayant reçu l'EL à 0,1 % ont présenté des anomalies du stroma, mais uniquement à la semaine 52. On a signalé une certaine augmentation de la pression intraoculaire ( $\geq 5$  mm Hg) chez certains animaux à partir de la semaine 13; toutefois, il n'y avait aucune tendance nette entre la dose et la réponse ou en fonction du temps. Il n'y a eu aucun effet toxique apparent sur les surrénales, tel que l'ont confirmé les rapports histologiques. Par contre, le nombre d'animaux ayant présenté une augmentation de la pression intraoculaire ( $\geq 5$  mm Hg) parmi les animaux traités par la

dexaméthasone à 0,1 % était supérieur et augmentait dans le temps, et à la semaine 52, pratiquement tous les chiens traités par la dexaméthasone à 0,1 % présentait une augmentation de la pression intraoculaire. De plus, contrairement aux groupes recevant l'EL, le groupe de chiens traités par la dexaméthasone à 0,1 % présentaient une réduction significative du poids corporel des mâles et du poids des surrénales. Ce dernier résultat a été confirmé par la présence d'une atrophie corticale des surrénales chez tous les animaux ayant reçu la dexaméthasone. L'involution du thymus était aussi plus nette dans le groupe recevant la dexaméthasone à 0,1 %. Il faut noter que les opacités cornéennes ont été constatées exclusivement chez les chiens et pas chez les autres animaux étudiés (rats, lapins).

Dans une étude d'une durée de six mois, les lapins ayant reçu des gouttes oculaires d'EL à 0,5 % 6 fois par jour n'ont présenté aucune augmentation significative de la pression intraoculaire ni aucun dépôt cornéen. Toutefois, des surrénales de petite taille ont été observées chez 3 animaux sur 10 et ont été mises en corrélation avec un poids moyen inférieur des surrénales et des modifications histologiques correspondantes (p. ex., atrophie). Ces effets ont été constatés principalement chez des animaux traités pendant 6 mois à une dose équivalente à environ 7 fois la dose prévue de Lotemax<sup>MC</sup> chez l'humain.

#### Génotoxicité

En tenant compte des limites imposées par l'insolubilité relative de l'EL, aucun signe de potentiel mutagène n'était apparent dans les quatre tests *in vitro* effectués. Aucun signe de mutagénicité n'était apparent dans le test du micronoyau aux niveaux de dose d'environ 4 000 mg/kg de poids corporel, qui, même s'ils sont probablement légèrement inférieurs à la dose maximale tolérée par voie orale chez la souris, correspondent à une exposition équivalente à environ 14 000 fois la dose clinique de Lotemax<sup>MC</sup>.

#### Toxicité sur le développement et la reproduction

Dans l'étude sur la fertilité et la reproduction générale chez les rats, des signes nets de toxicité parentale (génération F<sub>0</sub>) ont été démontrés à des niveaux de dose élevés d'étabonate de lotéprednol (mâles : 50 mg/kg/jour; femelles : 25 mg/kg/jour), et dans une moindre mesure, au niveau de dose intermédiaire de 5 mg/kg/jour, qui correspond à environ 40 fois la dose clinique de Lotemax<sup>MC</sup>. La fertilité et l'accouplement de la génération F<sub>0</sub> n'ont pas été affectés par le traitement. Toutefois, les grossesses et leur issue étaient significativement affectées (p. ex., gestation plus longue, diminution nette des fœtus vivants et faible survie des fœtus et des petits).

Des signes nets de toxicité ont été observés pour les fœtus et les petits de la génération F<sub>1</sub> issus des animaux de la génération F<sub>0</sub> des groupes ayant reçu les doses de niveaux intermédiaire et élevé. À l'exception d'un léger retard de croissance, les petits de parents de la génération F<sub>0</sub> ayant reçu la faible dose (0,5 mg/kg/jour) n'ont pas été affectés par le traitement parental (à savoir environ 4 fois la dose clinique de Lotemax<sup>MC</sup>). Le traitement reçu par la génération F<sub>0</sub> n'a pas affecté l'accouplement des générations F<sub>1</sub> et F<sub>2</sub>.

On a démontré une toxicité maternelle dans l'étude d'embryotoxicité chez les lapines à une dose d'EL de 3 mg/kg/jour (c.-à-d. une dose correspondant à environ 50 fois la dose clinique de Lotemax<sup>MC</sup>) ainsi que des signes clairs d'embryotoxicité caractérisée par un léger retard de croissance. On a aussi observé certains signes de tératogénicité sous forme de méningocèle (anomalie majeure) chez certains fœtus et une incidence accrue d'anomalies de l'artère carotide commune gauche (anomalie mineure). Dans le groupe recevant la dose de 0,5 mg/kg/jour, on a suggéré une augmentation de la fréquence d'anomalies de l'artère carotide commune gauche, mais il n'y a eu aucun effet indésirable majeur sur le développement embryonnaire ou fœtal aux doses de 0,1 ou de 0,5 mg/kg/jour d'EL. La dose de 0,5 mg/kg/jour correspond à environ 8 fois la dose clinique de Lotemax<sup>MC</sup>.

Dans l'étude d'embryotoxicité chez les rates, des signes de toxicité maternelle étaient apparents aux doses de 5, de 50 et de 100 mg/kg/jour et des signes clairs d'embryotoxicité et de tératogénicité ont été observés dans les groupes recevant les doses de 50 et de 100 mg/kg/jour d'étabonate de lotéprednol. Ces effets toxiques comprenaient des anomalies majeures, comme la fente palatine, l'hernie ombilicale et les anomalies des arcs aortiques. Aucun signe d'embryotoxicité majeure ni de tératogénicité n'a été observé aux doses de 0,5 ou de 5 mg/kg/jour. Cette dernière dose correspond à environ 40 fois la dose clinique de Lotemax<sup>MC</sup>.

Dans les études périnatales et postnatales chez le rat, on a démontré une toxicité maternelle à la suite du traitement par l'étabonate de lotéprednol en fin de gestation et pendant la lactation à des doses de 0,5, de 5 et de 50 mg/kg/jour. Toutefois, aucun effet sur l'apparition ou l'évolution de la parturition n'a été observé dans les groupes traités. Le traitement maternel à une dose de 50 mg/kg/jour entraîne des effets toxiques nets sur la progéniture, notamment la réduction du poids corporel, le retard du développement, une faible survie, un faible état clinique et une incidence accrue d'hernie ombilicale. À la dose de 5 mg/kg/jour, les effets sur la progéniture étaient limités à un faible poids à la naissance et à un risque de survenue d'une hernie ombilicale chez un petit. Il n'y a eu aucune toxicité apparente chez la progéniture à une dose de 0,5 mg/kg, qui correspond à 4 fois la dose clinique de Lotemax<sup>MC</sup>.

#### Carcinogénicité

Aucune étude à long terme chez l'animal n'a été effectuée pour évaluer le potentiel cancérigène de l'étabonate de lotéprednol. L'étabonate de lotéprednol n'a démontré aucune génotoxicité lors des tests *in vitro* (test Ames, épreuve sur cellules de lymphome murin à gène tk ou test d'aberration chromosomique sur des lymphocytes humains) et *in vivo* (test du micronoyau sur des cellules d'origine murine pour une dose unique).

#### Étude sur l'hypersensibilité retardée de contact

Le potentiel sensibilisant de l'EL a été évalué chez le cobaye au moyen d'un test de Buehler modifié<sup>4</sup> avec une préparation sous forme de crème qui diffère probablement de la préparation ophtalmique prévue pour ce qui des excipients. Il n'y avait aucun signe indiquant que la crème d'EL à 0,5 % pouvait provoquer une hypersensibilité retardée de contact.

## RÉFÉRENCES :

1. Stewart RH, Horwitz B, Howes J, Novack GD, Hart K for the Loteprednol Etabonate Post-operative Inflammation Study Group 1. Double-masked, placebo-controlled evaluation of 0.5% loteprednol etabonate in the treatment of post-operative inflammation. *J Cataract Refract Surg.* 1998; 24:1480-1489.
2. The Loteprednol Etabonate Postoperative Inflammation Study Group 2. A double-masked, placebo-controlled evaluation of 0.5% loteprednol etabonate in the treatment of postoperative inflammation. *Ophthalmol.* 1998;105:1780-1786.
3. Howes J, Novack GD. Failure to detect systemic levels and effects of loteprednol etabonate and its metabolite, PJ-91, following chronic ocular administration. *J Ocular Pharmacol Ther.* 1998;14:153-158.
4. Ritz HL, Buehler EV. Planning, conduct and interpretation of guinea pig sensitization patch tests. dans : Drill VA, Lazar P (réd.). *Current concepts in cutaneous toxicity.* New York: Academic Press; 1980. p. 25–40.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr **Lotemax**<sup>MC</sup>

(suspension ophtalmique d'étabonate de lotéprednol à 0,5 % p/v)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente de Lotemax<sup>MC</sup> au Canada et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne pas tous les renseignements au sujet de Lotemax<sup>MC</sup>. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

#### Les raisons d'utiliser ce médicament

Lotemax<sup>MC</sup> est utilisé dans le traitement de l'inflammation postopératoire de l'œil après une chirurgie de la cataracte.

#### Les effets de ce médicament

L'étabonate de lotéprednol est un corticostéroïde. Il agit en réduisant l'inflammation et soulage les symptômes.

#### Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce produit

N'utilisez pas Lotemax<sup>MC</sup> :

- si vous êtes allergique au lotéprednol, à tout ingrédient retrouvé dans Lotemax<sup>MC</sup> (voir la liste des ingrédients non médicinaux) ou à tout autre corticostéroïde;
- si vous avez des maladies de l'œil causées par des virus (comme une infection à *Herpes simplex*, la vaccine ou la varicelle), des bactéries ou des champignons, ou si vous pensez avoir toute autre infection de l'œil;
- si vous êtes enceinte, vous allaitez, vous avez moins de 18 ans ou vous présentez un glaucome ou une pression accrue dans l'œil (voir la section Mises en garde et précautions).

#### L'ingrédient médicinal

L'ingrédient médicinal est l'étabonate de lotéprednol. Chaque mL contient 5 mg (0,5 % p/v) d'étabonate de lotéprednol.

#### Les ingrédients non médicinaux importants

Agent de conservation : chlorure de benzalkonium (0,01 % p/v).

Édétate disodique, glycérine, povidone, eau purifiée et tyloxapol. De l'acide hydrochlorique et/ou de l'hydroxyde de sodium pourraient être ajoutés pour ajuster le pH.

#### Les formes posologiques

Suspension ophtalmique stérile (gouttes oculaires) à 0,5 % p/v

### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

**AVANT d'utiliser Lotemax<sup>MC</sup>, consultez votre médecin ou votre pharmacien si :**

- vous êtes enceinte, vous allaitez ou vous avez moins de 18 ans (Lotemax<sup>MC</sup> ne doit pas être utilisé dans ce cas);
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, ou vous allaitez, car il pourrait y avoir un risque d'effet nocif pour l'embryon/le fœtus ou le bébé allaité;
- vous avez des maladies/infections de l'œil causées par des virus (comme une infection à *Herpes simplex*, la vaccine ou la varicelle), des bactéries ou des champignons, ou vous pensez avoir toute autre infection de l'œil;
- vous présentez un glaucome ou on vous a dit que vous avez une pression élevée dans l'œil, car Lotemax<sup>MC</sup> pourrait augmenter la pression dans l'œil. Le glaucome qui se produit lorsque la pression dans l'œil augmente pendant une certaine période peut provoquer une lésion du nerf optique, des problèmes de vision et, parfois, une perte de la vision. Votre médecin pourrait surveiller votre pression intraoculaire;
- les signes et symptômes ne s'améliorent pas après deux jours d'utilisation de Lotemax<sup>MC</sup>, consultez votre médecin.

Veillez consulter votre médecin s'il se produit une des situations suivantes lors du traitement par Lotemax<sup>MC</sup> :

- Si vous présentez une infection de l'œil, tout nouveau symptôme ou l'aggravation de vos symptômes.

L'agent de conservation que contient Lotemax<sup>MC</sup>, le chlorure de benzalkonium, pourrait être absorbé par les lentilles cornéennes souples. Après avoir instillé Lotemax<sup>MC</sup>, vous devez attendre au moins 10 à 15 minutes avant de mettre vos lentilles cornéennes. Ne portez aucune lentille cornéenne si votre œil est rouge. Lotemax<sup>MC</sup> ne doit pas être utilisé pour traiter une irritation liée aux lentilles cornéennes.

### INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

**Médicaments qui pourraient interagir avec Lotemax<sup>MC</sup> :**

Médicaments pris pour maîtriser la pression oculaire. Veuillez aviser votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment tout autre médicament, même ceux en vente libre.

### UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

**Ce produit est stérile dans son emballage.**

**Destiné à un usage ophtalmique uniquement.**

**Dose habituelle**

Pour les adultes seulement

N'utilisez pas Lotemax<sup>MC</sup> chez les enfants, si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

- Agitez bien les gouttes oculaires Lotemax<sup>MC</sup> avant de les appliquer.
- Appliquez une goutte de Lotemax<sup>MC</sup> entre le globe oculaire et la paupière, quatre fois par jour, ou selon les directives.
- Si vous devez appliquer plus d'une goutte, attendez 30 secondes avant d'appliquer la deuxième goutte dans l'œil.
- Ne laissez pas la pointe du compte-gouttes toucher une surface, quelle qu'elle soit, car cela pourrait contaminer le médicament.
- Si vous portez des lentilles cornéennes souples, après avoir instillé Lotemax<sup>MC</sup>, vous devez attendre au moins 10 à 15 minutes avant de les remettre.
- Votre médecin vous dira combien de temps durera votre traitement par les gouttes oculaires Lotemax<sup>MC</sup>.
- Si la rougeur ou les démangeaisons s'aggravent, veuillez consulter un médecin.
- Si vous utilisez un autre médicament dans l'œil, veuillez attendre au moins 10 minutes avant de l'appliquer.
- Lotemax<sup>MC</sup> doit être conservé en position verticale à une température se situant entre 15 et 25 °C. Ne pas conserver le produit pendant plus de 28 jours après la première ouverture.

**Surdosage**

Si vous utilisez une dose trop élevée de Lotemax<sup>MC</sup> ou en cas d'ingestion orale accidentelle, vous devez immédiatement communiquer avec votre médecin ou le centre anti-poison de votre région.

**Dose oubliée :**

Si vous oubliez d'appliquer les gouttes oculaires Lotemax<sup>MC</sup>, attendez la dose suivante, puis continuez comme auparavant. Ne doublez pas les doses.

- Yeux douloureux, secs ou collants
- Larmoiement
- Sensation d'avoir quelque chose dans l'œil
- Démangeaisons à l'œil ou à la paupière
- Rougeur à l'œil ou à la paupière
- Photophobie (inconfort lors de l'exposition à la lumière)

Les autres effets indésirables pourraient comprendre :

- mal de tête ou migraine, toux ou mal de gorge, écoulement nasal, fatigue, nervosité, enflure au visage, douleur générale ou éruption cutanée.

Si vous remarquez ces effets ou tout autre effet, veuillez en aviser votre médecin ou un pharmacien.

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si vous présentez tout effet inattendu pendant votre traitement par Lotemax<sup>MC</sup>, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

Conserver en position verticale entre 15 et 25 °C (59 et 77 °F).  
NE PAS CONGELER.

Gardez hors de la portée des enfants.

**EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

Les gouttes oculaires peuvent troubler votre vision. Cet effet disparaît généralement rapidement. Vous ne devez pas conduire ni utiliser de machine avant d'avoir retrouvé votre vision normale.

Comme tous les médicaments, Lotemax<sup>MC</sup> peut avoir des effets indésirables. Les effets secondaires les plus fréquents chez les patients traités par Lotemax<sup>MC</sup> sont :

- Augmentation de la pression dans l'œil
- Vision trouble ou anormale
- Sensation de brûlure lors de l'application des gouttes dans l'œil ou à tout moment pendant le traitement
- Enflure ou écoulement des yeux

### **SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS**

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

Au numéro sans frais : 1-866-234-2345

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

En ligne : [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)

Par courriel : [CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca](mailto:CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca)

Par la poste :

Bureau national de Canada Vigilance

Bureau de l'information sur l'innocuité et

l'efficacité des produits de santé commercialisés

Direction des produits de santé commercialisés

Direction générale des produits de santé et des aliments

Pré Tunney, IA 0701C

Ottawa (Ontario) K1A 0K9

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

### **RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES**

Vous pouvez vous procurer ce document et la monographie complète du produit préparée pour les professionnels de la santé sur le site <http://www.bausch.ca> ou en communiquant avec le commanditaire, Bausch & Lomb Incorporated, au :  
1-888-459-5000

Ce dépliant a été préparé par Bausch & Lomb Incorporated.

Dernière révision : 12 janvier 2009