

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr^oratio-LEVOBUNOLOL

Chlorhydrate de lévobunolol

Solution ophtalmique à 0,25 % et à 0,5 %

Traitement du glaucome

Bêtabloquant non cardiosélectif

**Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9
www.tevacanada.com**

**Date de rédaction :
16 avril 2013**

Numéro de contrôle de la présentation : 163603

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr ratio-LEVOBUNOLOL

Chlorhydrate de lévobunolol

Solution ophtalmique à 0,25 % et à 0,5 %

Traitement du glaucome

Bêtabloquant non cardiosélectif

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le chlorhydrate de lévobunolol est un antagoniste non cardiosélectif des récepteurs bêta-adrénergiques aussi puissant envers les récepteurs bêta₁ qu'envers les récepteurs bêta₂. Eu égard au blocage des récepteurs bêta, le chlorhydrate de lévobunolol est environ 60 fois plus puissant que l'isomère dextrogyre, mais pour ce qui est de la dépression directe du myocarde, sa puissance est la même. Pour cette raison, on emploie l'isomère lévogyre, c'est-à-dire le lévobunolol. Le chlorhydrate de lévobunolol ne possède pas d'effet anesthésique local (stabilisation de la membrane) appréciable ni d'activité sympathomimétique intrinsèque importante.

Le blocage des récepteurs bêta-adrénergiques réduit le débit cardiaque autant chez les sujets en bonne santé que chez les patients présentant une cardiopathie. Chez les patients souffrant d'insuffisance myocardique grave, le blocage des récepteurs bêta-adrénergiques peut inhiber les effets stimulants du système nerveux sympathique nécessaires au maintien d'une fonction cardiaque adéquate.

L'inhibition des récepteurs bêta-adrénergiques des bronches et des bronchioles entraîne une résistance accrue des voies respiratoires découlant d'une activité parasympathique non inhibée. Pareil effet chez un patient souffrant d'asthme ou d'une autre affection bronchospastique peut se révéler dangereux.

L'instillation de **ratio-LEVOBUNOLOL** (chlorhydrate de lévobunolol) dans l'œil entraîne une réduction de la pression intraoculaire, que celle-ci soit élevée ou normale, en présence comme en l'absence de glaucome. L'élévation de la pression intraoculaire constitue un facteur de risque majeur dans la pathogenèse de la réduction du champ visuel due au glaucome. Plus la pression intraoculaire est élevée, plus le risque de lésion du nerf optique due au glaucome et de diminution du champ visuel est grand.

Après l'instillation d'une goutte, l'effet de **ratio-LEVOBUNOLOL** commence en moins d'une heure, et son intensité maximale s'observe entre deux et six heures après le traitement. L'administration quotidienne d'une dose de **ratio-LEVOBUNOLOL** à 0,5 % peut permettre d'obtenir une réduction importante de la PIO jusqu'à 24 heures durant.

La mesure de l'écoulement de l'humeur aqueuse et du coefficient d'écoulement total suggère que la diminution de la PIO induite par le lévobunolol résulte principalement de la diminution de la production de ce fluide. **ratio-LEVOBUNOLOL** (chlorhydrate de lévobunolol) réduit la PIO sans produire d'effet, sinon très peu, sur la taille de la pupille ou sur l'accommodation, contrairement aux agents cholinergiques, qui entraînent un myosis. Par conséquent, ce produit ne devrait pas brouiller la vue ni entraîner de cécité nocturne, comme c'est souvent le cas avec les myotiques. Cette propriété est particulièrement importante dans le cas des patients présentant une opacité cristallinienne centrale, chez qui une constriction de la pupille entraînerait une diminution de l'acuité visuelle.

ratio-LEVOBUNOLOL, a-t-on montré, réduit tout aussi efficacement la pression intraoculaire que le timolol.

La pression oculaire observée dans des études cliniques contrôlées d'une durée pouvant aller jusqu'à deux ans a été bien maîtrisée chez environ 80 % des sujets ayant reçu **ratio-LEVOBUNOLOL** à 0,5 % à raison de deux traitements par jour. Par rapport à la valeur initiale, la diminution de la PIO moyenne allait de 6,87 mmHg à 7,81 mmHg. Aucun effet important sur la taille de la pupille, la production de larmes ou la sensibilité de la cornée n'a été observé. Chez certains patients, l'application topique de **ratio-LEVOBUNOLOL** à 0,5 % ou à 1 % a produit une diminution de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle. L'effet hypotenseur de **ratio-LEVOBUNOLOL** sur la PIO s'est bien maintenu pendant toute la durée de ces études.

Dans une étude clinique contrôlée d'une durée de trois mois, l'application unquotidienne de **ratio-LEVOBUNOLOL** à 0,5 % a permis de maîtriser la PIO chez 72 % des sujets, produisant une diminution moyenne globale de la PIO de 7,0 mmHg. L'application unquotidienne de timolol à 0,5 % a permis de maîtriser la PIO chez 64 % des sujets, produisant une diminution moyenne globale de la PIO de 4,5 mmHg. Cette différence de diminution moyenne de la PIO était statistiquement significative.

Lors de deux essais comparatifs subséquents d'une durée de trois mois, aucune différence globale significative n'a été observée entre les effets de **ratio-LEVOBUNOLOL** à 0,5 % et ceux du timolol à 0,5 %, tous deux administrés à raison d'une fois par jour. Dans chacun des groupes (c.-à-d. lévobunolol et timolol), le pourcentage de patients chez qui l'abaissement de la PIO s'est maintenu à un niveau adéquat était plus élevé dans ces deux études, probablement en raison du fait que les sujets souffrant d'hypertension intraoculaire grave, peu susceptibles de bien répondre à la seule administration d'un bêtabloquant, ont été exclus de celles-ci.

Au cours d'une étude de trois mois et d'une autre ayant duré un an, l'administration biquotidienne d'une solution à 0,25 % de **ratio-LEVOBUNOLOL** a permis de maîtriser la PIO d'environ 63 % et 70 % des sujets respectivement. Par rapport à la valeur initiale, la diminution moyenne globale de la PIO a été respectivement de 5,4 mmHg et 5,1 mmHg.

Dans une autre étude clinique d'une durée de trois mois, la diminution moyenne de la PIO observée avec l'administration biquotidienne de lévobunolol à 0,25 % et à 0,5 % était significativement supérieure (plus de 2 mmHg) que celle observée avec l'administration de bétaxolol à 0,5 % deux fois par jour.

L'effet prophylactique de l'application topique d'une solution de **ratio-LEVOBUNOLOL** (chlorhydrate de lévobunolol) à 0,5 % sur la hausse de la PIO consécutive à la capsulotomie postérieure au laser Nd:YAG a été évalué lors d'une étude clinique contrôlée. À cet effet, une goutte a été administrée aux sujets 30 à 120 minutes avant l'intervention. Une augmentation de la PIO, de 10 mmHg ou plus par rapport à la valeur initiale, a été observée chez huit (38 %) des sujets ayant reçu l'excipient, mais chez aucun du groupe traité par le lévobunolol. La réduction moyenne de la PIO observée, par rapport à la valeur initiale, dans le groupe sous lévobunolol allait de 2,1 à 2,9 mmHg, tandis que dans le groupe témoin, c'est plutôt une hausse de la PIO (4,4 – 4,6 mmHg) qui a été observée, 1, 2 et 3 heures après la capsulotomie.

Lors d'une étude contrôlée, des sujets venant de subir une extraction de cataracte extracapsulaire unilatérale suivie de l'implantation d'une lentille intraoculaire de chambre postérieure ont été traités par du chlorhydrate de lévobunolol (**ratio-LEVOBUNOLOL** à 0,5 %) ou par un placebo. Ce traitement unique quotidien a été administré pendant 7 jours. Le nombre de patients ayant présenté une élévation de la PIO de ≥ 10 mmHg par rapport à la valeur initiale s'est élevé à 8 (40 %) sujets dans le groupe ayant reçu l'excipient et à 4 (19 %) dans le groupe sous lévobunolol. Au bout de 24 heures, l'augmentation de la PIO moyenne, par rapport à la valeur de base, atteignait jusqu'à 8,6 mmHg dans le groupe témoin, tandis qu'elle n'a pas dépassé 2,0 mmHg dans le groupe sous lévobunolol.

Dans une autre étude contrôlée, l'administration de lévobunolol à 0,5 % s'est révélée nettement plus efficace que le bétaxolol à 0,5 % ou le placebo pour prévenir la hausse de la PIO consécutive à la phacoexérèse avec implant d'une lentille de chambre postérieure. Après la chirurgie, deux gouttes du médicament désigné ont été instillées dans l'œil faisant l'objet de l'étude. Une augmentation moyenne significative de la PIO a été observée dans les groupes sous bétaxolol (6,73 mmHg), placebo (5,35 mmHg) et timolol (3,83 mmHg) depuis la période précédant l'intervention jusqu'à la période y faisant tout juste suite, tandis que dans le groupe sous lévobunolol, on a observé une diminution moyenne de 0,43 mmHg.

Une PIO de ≥ 30 mmHg a été observée dans trois yeux ayant été traités par le placebo (15 %), dans quatre ayant été traités par le bétaxolol (20 %), un par le timolol (5 %) et aucun par le lévobunolol. Une hausse de ≥ 10 mmHg a été observée dans cinq yeux ayant été traités par le placebo (25 %), dans six ayant été traités par le bétaxolol (30 %), cinq par le timolol (25 %) et dans un sous lévobunolol (5 %).

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

ratio-LEVOBUNOLOL (chlorhydrate de lévobunolol) à 0,25 % et à 0,5 % est indiqué pour la maîtrise de la pression intraoculaire chez les patients souffrant de glaucome chronique à angle ouvert ou d'hypertension intraoculaire légère ou modérée.

CONTRE-INDICATIONS

ratio-LEVOBUNOLOL (chlorhydrate de lévobunolol) est contre-indiqué chez les patients souffrant ou ayant des antécédents d'asthme bronchique ou encore souffrant de MPOC grave. Il est également contre-indiqué en présence de bradycardie sinusale, de bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou du troisième degré, d'insuffisance cardiaque avérée, de choc cardiogénique ou encore en cas d'hypersensibilité à l'un ou l'autre des ingrédients de la préparation.

MISES EN GARDE

Comme dans le cas des autres agents ophtalmiques pour application topique, **ratio-LEVOBUNOLOL** (chlorhydrate de lévobunolol) peut être absorbé par voie générale. L'administration topique peut donner lieu aux mêmes réactions indésirables que celles que l'on observe dans le cas de l'administration générale de tout bêtabloquant adrénergique.

Ce produit contient du bisulfite de sodium, un sulfite pouvant causer des réactions de type allergique, y compris des symptômes anaphylactiques ainsi que des épisodes asthmatiques potentiellement mortels ou moins graves chez certaines personnes sensibles. On ne connaît pas la prévalence globale de la sensibilité aux sulfites dans la population générale, mais elle est probablement faible. La sensibilité aux sulfites est plus fréquente chez les asthmatiques que chez les non-asthmatiques.

Ranger ce produit hors de la portée des enfants. Pour usage externe seulement. Ne pas toucher l'embout du compte-gouttes et éviter que celui-ci n'entre en contact avec une surface quelconque, afin de ne pas contaminer la solution. Protéger de la lumière et de la chaleur excessive. Une fois le traitement terminé, jeter toute portion inutilisée.

PRÉCAUTIONS

Généralités

ratio-LEVOBUNOLOL (chlorhydrate de lévobunolol) doit être utilisé avec prudence chez les patients qui présentent des contre-indications connues à l'administration de bêtabloquants adrénergiques par voie générale, notamment une fréquence cardiaque anormalement basse et un bloc cardiaque de degré supérieur à 1. Toute insuffisance cardiaque doit être maîtrisée adéquatement avant que l'administration de **ratio-LEVOBUNOLOL** ne débute. La fréquence cardiaque doit être surveillée chez les patients qui ont des antécédents de maladie cardiaque, en particulier d'arythmie ou de bradycardie.

ratio-LEVOBUNOLOL doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant une hypersensibilité connue aux autres bêtabloquants.

Employer également avec prudence en présence de diminution connue de la fonction pulmonaire.

Allaitement

On ignore si ce médicament se retrouve dans le lait maternel. On sait par contre que tel est le cas avec l'administration générale des bêtabloquants ainsi qu'avec l'application topique de maléate de timolol. L'administration de **ratio-LEVOBUNOLOL** aux femmes qui allaitent commande la prudence.

Emploi chez les enfants

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

Interactions médicamenteuses

ratio-LEVOBUNOLOL peut avoir des effets additifs chez les patients qui prennent des antihypertenseurs par voie générale. Ces effets additifs peuvent comprendre l'hypotension, l'hypotension orthostatique, la bradycardie, des étourdissements et(ou) la syncope. Réciproquement, l'administration de bêtabloquants par voie générale peut potentialiser les effets hypotenseurs de **ratio-LEVOBUNOLOL** sur la pression intraoculaire.

En raison de la possibilité d'effets additifs et du risque d'hypotension et(ou) de bradycardie marquées — ce qui pourrait produire des vertiges, une syncope ou de l'hypotension orthostatique —, on recommande de surveiller étroitement les patients qui reçoivent un bêtabloquant en concomitance avec des médicaments produisant une déplétion des catécholamines, comme la réserpine.

EFFETS INDÉSIRABLES

Des cas occasionnels de brûlure, de sensation de piqûre ou de démangeaisons passagères ont été signalés avec l'emploi de **ratio-LEVOBUNOLOL** (chlorhydrate de lévobunolol), de même que des cas occasionnels de blépharoconjonctivite et de diminution de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle. Ont également été signalés de rares cas d'iridocyclite, de céphalées, d'ataxie transitoire, d'étourdissements, de léthargie, d'urticaire et de prurit. Une diminution de la sensibilité de la cornée a été notée chez un petit nombre de patients. Les effets indésirables additionnels suivants ont été signalés à la suite de l'emploi ophtalmique de bloqueurs des récepteurs bêta₁-adrénergiques et bêta₂-adrénergiques (non sélectifs dans le cas de ces derniers).

ORGANISME ENTIER : Céphalées.

APPAREIL CARDIOVASCULAIRE : Arythmie, syncope, bloc cardiaque, accident vasculaire cérébral, ischémie cérébrale, insuffisance cardiaque, palpitations.

APPAREIL DIGESTIF : Nausées.

SYSTÈME NERVEUX : Dépression.

APPAREIL TÉGUMENTAIRE : Hypersensibilité, comprenant éruptions cutanées localisées et généralisées.

APPAREIL RESPIRATOIRE : Bronchospasme (surtout chez des patients souffrant de maladie bronchospastique préexistante), insuffisance respiratoire.

SYSTÈME ENDOCRINIEN : Symptômes d'hypoglycémie masqués chez des patients souffrant de diabète insulino-dépendant.

ORGANES DES SENS : Signes et symptômes de kératite, blépharoptose, perturbations visuelles comprenant des modifications réfractives (en raison de l'interruption du traitement myotique dans certains cas), diplopie, ptosis.

Les autres réactions associées à l'administration orale des bloqueurs adrénergiques non sélectifs doivent être considérées comme des effets secondaires possibles lorsque ces derniers sont employés en ophtalmologie.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été signalé à ce jour. En cas de surdosage oculaire accidentel, rincer l'œil (les yeux) affecté(s) avec de l'eau ou du soluté physiologique. En cas d'ingestion accidentelle, il peut être approprié de tenter d'empêcher que l'absorption ne se poursuive (p. ex. en effectuant un lavage gastrique). Les signes et symptômes les plus fréquents auxquels devrait donner lieu le surdosage général d'un bêtabloquant adrénergique sont la bradycardie, l'hypotension, le bronchospasme et l'insuffisance cardiaque aiguë. Si de tels symptômes se produisent, interrompre l'administration de **ratio-LEVOBUNOLOL** et amorcer un traitement de soutien approprié.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La dose de départ recommandée est de une goutte de **ratio-LEVOBUNOLOL** à 0,25 % deux fois par jour dans l'œil (les yeux) affecté(s). Si la réponse clinique est insatisfaisante, la posologie peut être changée pour une goutte de **ratio-LEVOBUNOLOL** à 0,5 % deux fois par jour dans l'œil (les yeux) affecté(s). L'administration unique quotidienne de **ratio-LEVOBUNOLOL** à 0,5 % s'est révélée efficace pour maîtriser la PIO chez plusieurs patients souffrant de glaucome à angle ouvert léger ou modéré, ou encore d'hypertension intraoculaire. Comme dans le cas de tout nouveau médicament, on recommande de surveiller le patient de près.

En règle générale, l'administration de plus d'une goutte de **ratio-LEVOBUNOLOL** à 0,5 % deux fois par jour n'est pas plus efficace que l'utilisation unique quotidienne. Si ce schéma posologique n'abaisse pas suffisamment la PIO du patient, on peut commencer à administrer concomitamment de la dipivéfrine et/ou de l'épinéphrine et/ou de la pilocarpine ou d'autres myotiques et/ou, par voie générale, un inhibiteur de l'anhydrase carbonique tel que l'acétazolamide.

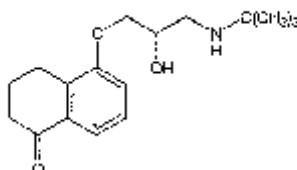
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Chlorhydrate de lévobunolol
(USAN)

Dénomination systématique : Chlorhydrate de (-)-5-[3-(*tert*-butylamino)-2-hydropropoxy]-3,4-dihydronaphtalén-1(2*H*)-one

Formule développée :



Formule chimique : C₁₇H₂₅NO₃ • HCl

Masse moléculaire : 327,9

Solubilité à 25 °C :
Eau distillée : > 300 mg/mL
Éthanol absolu : 24 mg/mL

Caractéristiques physiques : Fine poudre cristalline inodore de couleur blanche à blanc cassé au goût amer.

Composition

Un millilitre de solution contient 2,5 mg ou 5 mg de chlorhydrate de lévobunolol ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : alcool polyvinylique, chlorure de benzalkonium à 0,0040 % comme agent de conservation, chlorure de sodium, édétate disodique, hydroxyde de sodium ou acide chlorhydrique pour l'ajustement du pH, métabisulfite de sodium, phosphate de potassium monobasique et phosphate de sodium dibasique.

Stabilité et recommandations pour la conservation

Protéger de la lumière et de la chaleur excessive.

PRÉSENTATION DES FORMES PHARMACEUTIQUES

ratio-LEVOBUNOLOL (chlorhydrate de lévobunolol) est offert en flacons compte-gouttes de plastique contenant 5 mL, 10 mL ou 15 mL de solution ophtalmique stérile à 0,5 %, ou 10 mL de solution à 0,25 %. Délivré sur ordonnance seulement.

PHARMACOLOGIE PRÉCLINIQUE

ACTIONS PRIMAIRES

Activité antagoniste à l'endroit des récepteurs bêta-adrénergiques oculaires

L'activité antagoniste du lévobunolol, du timolol et du propranolol sur les récepteurs bêta-adrénergiques a été évaluée chez le lapin par la mesure de la concentration topique nécessaire pour bloquer l'effet hypotenseur de l'application topique d'épinéphrine à 0,5 % sur la PIO. D'environ 1×10^{-4} [unités], la CI_{50} (concentration produisant une inhibition de 50 %) du lévobunolol topique indique que cet agent est moins puissant que le timolol ($CI_{50} \approx 3 \times 10^{-5}$ [unités]) et environ 300 fois plus puissant que le propranolol ($CI_{50} \approx 3 \times 10^{-2}$ [unités]).

Le dihydrolévobunolol, métabolite oculaire actif du lévobunolol chez le lapin, possède un pouvoir d'inhibition topique des récepteurs bêta-adrénergiques semblable à celui du lévobunolol dans un modèle utilisant l'isoprotérénol chez le lapin^{1,2}.

ACTIONS SECONDAIRES

Effets anesthésiques sur la cornée

L'activité anesthésique aiguë du lévobunolol (0,03 % à 10 %) sur la cornée a été évaluée par l'application topique du composé chez des lapines albinos New Zealand. L'effet maximal a été observé 5 à 10 minutes après l'instillation du médicament et a duré de 15 à 20 minutes. Cinq minutes après l'administration du médicament, la CE_{50} correspondant à l'induction de l'anesthésie locale cornéenne était de 7,8 [unités] (limites de l' $IC_{95\%}$: 3 [unités] – 20 [unités]). Le lévobunolol a présenté un faible pouvoir anesthésique, équivalant à environ un dixième de celui du propranolol et à un centième de celui de la proparacaine. Le timolol (10 %) n'a eu aucun effet sur la sensibilité de la cornée dans cette épreuve.

Les effets anesthésiques locaux ont également été évalués chez des lapins sous traitement chronique ayant reçu du lévobunolol topique (0,5 %, 1 % ou 5 %) deux fois par jour pendant un an. Après un an de traitement, une réponse complète au test de clignement des yeux a été obtenue chez tous les lapins testés, témoignant de l'absence d'anesthésie cornéenne résiduelle. Après deux traitements topiques additionnels, une anesthésie cornéenne d'une durée de 15 à 20 minutes a été observée dans les 5 à 10 minutes ayant suivi l'instillation du lévobunolol. Cinq minutes après l'instillation du médicament, la CE_{50} correspondant à l'anesthésie locale était de 1,7 [unités]. La CE_{50} ($IC_{95\%}$: 0,6 [unités] – 4,9 [unités]) observée chez les lapins sous traitement chronique n'était pas tellement différente de la DE_{50} observée chez les lapins sous traitement aigu.

Puissance de l'antagonisme du lévobunolol envers les récepteurs bêta-adrénergiques cardiovasculaires

La capacité du lévobunolol, du lévobunolol racémique et du propranolol (administrés par voie intraveineuse ou orale) à contrer la tachycardie induite par l'isoprotérénol a été étudiée chez des chiens vagotomisés et anesthésiés³. Pour la voie intraveineuse, les valeurs de DE₅₀ se sont chiffrées à 2,8 µg/kg pour le lévobunolol, à 8 µg/kg pour le lévobunolol racémique et à 16 µg/kg pour le propranolol. Par conséquent, le lévobunolol s'est avéré près de six fois plus puissant que le propranolol et près de trois fois plus puissant que le lévobunolol racémique par voie intraveineuse. Par voie orale, le lévobunolol s'est révélé 49 fois plus puissant que le propranolol et plus de deux fois plus puissant que le lévobunolol racémique.

Durée de l'effet

La durée du blocage β-adrénergique produit par l'administration d'une dose orale de lévobunolol et celle observée après l'administration d'une dose orale équivalente de propranolol chez le chien conscient ont été comparées dans un test de tachycardie induite par l'isoprotérénol et par l'exercice sur tapis roulant⁴. La durée du blocage produit par le lévobunolol a été plus longue dans les deux modèles. En effet, le temps nécessaire pour récupérer à 50 % de la tachycardie induite par l'exercice a été de 24 heures avec le lévobunolol et de 6 à 9 heures avec le propranolol.

Affinité

L'affinité du lévobunolol pour les récepteurs bêta₁-adrénergiques et bêta₂-adrénergiques a été déterminée *in vitro* par essai de liaison compétitive d'un radioligand⁵. Comme le propranolol, le lévobunolol possède une affinité presque égale pour les deux sous-types de récepteur.

Activité sympathomimétique intrinsèque – Lévobunolol racémique

L'activité sympathomimétique intrinsèque du lévobunolol racémique, du propranolol et du pronéthalo a été évaluée chez des chiens vagotomisés et anesthésiés chez lesquels l'activité sympathique endogène a été supprimée par l'administration préalable de réserpine. Le lévobunolol racémique et le propranolol ont produit une diminution mineure de la tachycardie induite par l'isoprotérénol, tandis que le pronéthalo l'a accrue. Les chercheurs en ont conclu que comme le propranolol mais contrairement au pronéthalo, le lévobunolol racémique est dépourvu d'activité sympathomimétique intrinsèque à l'endroit des récepteurs bêta³.

Dépression directe du myocarde – Activité de divers isomères

Afin d'étudier leur pouvoir de dépression directe du myocarde, on a administré du lévobunolol racémique, du lévobunolol et du d-bunolol à des chiens réserpinisés vagotomisés chez lesquels une augmentation de la force de contraction du myocarde avait été préalablement induite par l'administration d'isoprotérénol⁶. Les trois composés ont tous réduit la force de contraction avec la même efficacité et la même puissance, ce qui indique l'absence de stéréospécificité eu égard à la dépression du myocarde.

Le lévobunolol s'est révélé plus puissant que le lévobunolol racémique comme bêtabloquant, mais équipotent eu égard à son effet dépresseur sur le myocarde. Conséquemment, il existe, pour le lévobunolol, un grand écart entre la dose produisant une inhibition des récepteurs bêta et celle entraînant une dépression directe du myocarde.

Activité antiarythmique et antiangineuse – Lévobunolol racémique

Le lévobunolol racémique contrecarre les arythmies produites par l'isoprotérénol chez le chien anesthésié, mais en raison de son absence d'effet stabilisant sur la membrane, il s'est avéré plutôt inefficace pour convertir celles induites par la ouabaïne⁷. Chez le chien anesthésié, l'administration intraveineuse de lévobunolol racémique a produit une hausse de l'oxygénation de l'endocarde semblable à celle produite par le propranolol et par la nitroglycérine⁸.

Effets sur la résistance pulmonaire – Lévobunolol racémique

L'effet de l'administration intraveineuse de lévobunolol racémique, de propranolol et d'alprénolol sur la résistance pulmonaire a été évalué chez des chiens anesthésiés⁹. Le propranolol (0,1 mg/kg) a augmenté la résistance pulmonaire, le lévobunolol (6,4 mg/kg) n'a eu aucun effet et l'alprénolol (0,4 mg/kg) l'a réduite. Après induction d'une bronchoconstriction par l'histamine ou la pilocarpine, le lévobunolol et le propranolol ont tous deux augmenté la résistance pulmonaire. L'alprénolol [l']a diminuée ou n'a eu aucun effet [le reste de la phrase est manquant ; probablement *résistance pulmonaire*].

MÉTABOLISME ET PHARMACOCINÉTIQUE PRÉCLINIQUES

Absorption oculaire

Un fort taux de radioactivité a été observé dans tous les tissus du segment antérieur de l'œil chez des lapins albinos New Zealand lors d'une étude dans le cadre de laquelle les animaux ont reçu une dose topique unique de 50 µL d'une solution à 0,5 % de lévobunolol racémique radiomarké. La cornée et l'iris présentaient en l'occurrence les taux les plus élevés. Les premières traces de radioactivité ont été détectées 15 minutes après l'instillation, et 30 minutes après, celle-ci était maximale dans la plupart des tissus. Dans l'humeur aqueuse, la cornée, l'iris et le corps ciliaire, la demi-vie du composé marqué était d'environ 60 à 90 minutes. Les concentrations plus élevées dans l'iris et le corps ciliaire suggèrent que le médicament se lie peut-être aux récepteurs situés dans ces tissus pour exercer son effet sur la pression intraoculaire¹⁰.

Métabolisme oculaire

Le métabolisme oculaire du lévobunolol a été examiné dans une deuxième étude menée chez le lapin, étude lors de laquelle une dose unique de 50 µL de solution à 0,5 % de lévobunolol racémique radiomarké a été instillée dans les yeux des animaux. Quinze minutes après l'administration du produit, l'humeur aqueuse contenait une quantité de dihydrolévobunolol représentant 39 % de la radioactivité totale. La concentration du dihydrolévobunolol a augmenté avec le temps, atteignant une valeur maximale correspondant à 90 % de la radioactivité totale dans l'humeur aqueuse¹⁰.

Moins d'une heure après instillation topique de lévobunolol dans l'œil du lapin, la plus grande partie du produit est convertie en dihydro lévobunolol dans le segment antérieur¹⁰.

Accumulation oculaire

Une étude subséquente a évalué le degré d'accumulation du lévobunolol racémique radiomarqué dans les tissus et liquides oculaires durant quatre jours d'administration biquotidienne de solution topique à 0,5 % dans chacun des yeux du lapin. Aucune accumulation importante n'a été observée dans aucun des tissus et liquides examinés¹⁰.

Excrétion après l'administration oculaire

L'excrétion de lévobunolol racémique radiomarqué a été évaluée sur une période de cinq jours après l'administration topique d'une dose unique de 50 µL de solution à 0,5 % chez six lapines New Zealand de 2 à 3 kg. La plus grande partie du lévobunolol radiomarqué a été excrétée dans l'urine. Dans l'urine, la radioactivité a atteint sa concentration maximale au bout de 24 heures, et dans les fèces, au bout de 48 heures. Le cinquième jour, plus de 92 % de la radioactivité avait été récupérée dans l'urine et les fèces¹⁰.

Absorption générale et excrétion

Le pourcentage élevé de produits excrétés par voie rénale indique que le lévobunolol est bien absorbé après l'administration orale, chez toutes les espèces. Ainsi, chez la souris, 85 % de la radioactivité émanant de l'administration orale de lévobunolol marqué au ¹⁴C ou au ³H a été retrouvée dans l'urine en deux jours (74 % dès les huit premières heures). Chez le rat, 60 % a été excrétée en quatre jours. Dans le cas du chien, la proportion s'est élevée à 54 % – 75 % dans les 72 heures suivant l'administration, et chez l'homme, à 78 % en moins de quatre jours^{11,12}.

Métabolisme général

Le métabolisme du lévobunolol a fait l'objet d'études menées chez la souris, le rat et l'être humain avec du lévobunolol marqué au ³H, et chez le chien avec du lévobunolol marqué au ¹⁴C. Plusieurs métabolites, dont la structure a été élucidée par spectrométrie de masse, ont été isolés dans l'urine. Certains métabolites ont été identifiés par chromatographie conjointe avec la substance pure.

Les principales voies de biotransformation sont :

1. Réduction en dihydro lévobunolol
2. Oxydation de la chaîne latérale
3. Hydroxylation du cycle naphthalénone
4. Conjugaison du composé parent et des métabolites

Les mécanismes de biotransformation varient d'une espèce étudiée à l'autre. Ainsi chez la souris et le rat, le mécanisme dominant est l'hydroxylation du cycle suivie de la glucuronoconjugaison. Chez le chien, la chaîne latérale et le cycle subissent des réactions oxydatives semblables, mais

chez l'homme, les processus oxydatifs sont moins évidents. Les principales entités retrouvées à l'issue de l'excrétion urinaire sont le lévobunolol intact, le dihydrolévobunolol et leurs produits de conjugaison¹².

Substances actives dans le sang et cinétique de celles-ci

Le dihydrolévobunolol est le principal métabolite du lévobunolol et possède une activité biologique semblable à celle de ce dernier. Produit principalement dans les érythrocytes et le foie^{13,14}, sa concentration sanguine est à peine plus faible que celle du lévobunolol. Ces deux substances sont éliminées du sang à peu près à la même vitesse. La demi-vie d'élimination a été évaluée à moins de 2 heures chez le rat et le chien, tandis que chez l'humain, la demi-vie apparente du médicament est de 5 à 8 heures.

Élimination

Chez toutes les espèces animales examinées, le lévobunolol est éliminé principalement dans l'urine après avoir subi de nombreuses transformations métaboliques. Une élimination biliaire modérée et des signes de recirculation entérohépatique ont été notés chez le rat, phénomènes dont l'existence a également été suggérée chez le chien et l'être humain.

Seules des traces de lévobunolol intact et de dihydrolévobunolol ont été trouvées dans l'urine de la souris, du rat et du chien. L'excrétion rénale de ces deux substances est plus grande chez l'être humain que chez l'animal¹⁵.

PHARMACODYNAMIE CHEZ L'ÊTRE HUMAIN

ÉTUDES SUR LA RELATION DOSE-RÉPONSE

Le début, l'ampleur et la durée de l'effet hypotenseur du lévobunolol sur la pression intraoculaire ont été évalués lors d'une étude à double insu menée chez 49 sujets (22 hommes et 27 femmes) souffrant d'hypertension intraoculaire (PIO > 23 mmHg) répartis aléatoirement dans des groupes parallèles¹⁶. L'âge moyen des sujets allait de 49 à 62 ans d'un groupe à l'autre. Avant leur entrée dans l'étude, les sujets qui utilisaient déjà un agent antiglaucomeux ont dû respecter une période de sevrage. Chaque sujet a reçu l'une des cinq concentrations de lévobunolol (0,03 %, 0,3 %, 0,6 %, 1 % ou 2 %) ou un placebo (excipient). Une goutte unique de 50 µL du médicament à l'essai a été instillée dans l'un des deux yeux pris au hasard, et une goutte de placebo a été instillée dans l'autre.

Au cours de cette évaluation préliminaire, le lévobunolol s'est révélé être un hypotenseur oculaire efficace. Chez des sujets souffrant d'hypertension intraoculaire, l'effet hypotenseur de cet agent s'est manifesté dès la première heure suivant son instillation et a duré 24 heures. L'effet maximal (diminution > 10 mmHg) a été observé entre 2 et 12 heures après l'instillation et était dose-dépendant, la concentration de 1 % ayant produit une diminution légèrement plus grande que la concentration de 2 %, soit une diminution moyenne de 12,0 mmHg au bout de 6 heures. À t = 24 heures, la diminution moyenne dans le groupe ayant reçu la concentration de 1 % était de 6,7 mmHg. Une réduction significative de la PIO, par rapport à sa valeur initiale, a été observée

1, 2 et 4 heures après l'administration dans les groupes ayant reçu les concentrations de 0,3 % et 0,6 %. Les concentrations de 1 % et 2 % de lévobunolol ont produit une diminution significative de la fréquence cardiaque durant les deux premières heures ayant suivi l'administration (diminution moyenne allant jusqu'à 10,8 bpm à t = 2 heures dans le groupe sous lévobunolol à 2 %, p = 0,04).

Après 2 heures, la pression systolique moyenne accusait une légère diminution (10,1 mmHg, p = 0,02) chez les sujets du groupe ayant reçu le lévobunolol à 2 %.

La réponse hypotensive au lévobunolol à 0,5 %, au lévobunolol à 1 %, au timolol à 0,5 % et au placebo a été examinée dans une étude à double insu menée chez 24 sujets souffrant d'hypertension intraoculaire ou de glaucome chronique à angle ouvert répartis aléatoirement dans des groupes parallèles¹⁷. Après une période de sevrage des hypotenseurs oculaires qu'ils prenaient déjà, les sujets ont reçu une goutte unique du médicament à l'étude, dans un seul œil.

Les deux médicaments ont commencé à agir dans l'heure ayant suivi l'administration et la diminution de la pression intraoculaire est restée observable jusqu'à 24 heures plus tard. La diminution de la pression a atteint sa valeur maximale 2 à 4 heures après l'administration du médicament et s'est chiffrée à 8,3 mmHg dans le cas du lévobunolol à 0,5 %, à 6,8 mmHg pour le lévobunolol à 1 % et à 7 mmHg avec le timolol à 0,5 %. Une diminution significative de la fréquence cardiaque a été observée dans tous les groupes de traitement au cours des quatre premières heures ayant suivi l'administration du traitement. Une diminution significative de la pression diastolique a été observée après le traitement par le lévobunolol à 0,5 % et le placebo, mais tel n'a pas été le cas avec le lévobunolol à 1 %, ni avec le timolol à 0,5 %.

MÉCANISME DE L'ACTION HYPOTENSIVE SUR LA PRESSION INTRAOCULAIRE

Le mécanisme de l'effet hypotenseur du lévobunolol sur la pression intraoculaire de l'œil humain a été évalué dans une étude à double insu menée chez 18 sujets souffrant d'hypertension intraoculaire¹⁸. Chaque sujet a reçu une goutte de 50 µL de lévobunolol à 0,5 % dans l'un des deux yeux pris au hasard tandis que l'autre a été traité par l'excipient. Le débit de l'humeur aqueuse a été mesuré par fluorométrie et le coefficient d'écoulement total a été évalué par tonométrie. L'analyse a montré une diminution du débit de l'humeur aqueuse allant jusqu'à 35 % (29 % en moyenne) et une diminution de 36 % de la PIO. Aucun effet n'a été observé ni sur le coefficient d'écoulement réel, non plus que sur la pression veineuse épisclérale ou le drainage uvéoscléral dans les yeux traités par le lévobunolol. Les résultats de cette étude laissent penser que le lévobunolol réduit la PIO en diminuant la production d'humeur aqueuse.

MAÎTRISE LE L'HYPERTENSION INTRAOCULAIRE CHRONIQUE

Administration biquotidienne de ratio-LEVOBUNOLOL (chlorhydrate de lévobunolol) à 0,5 %

Les données de trois essais cliniques multicentriques contrôlés d'une durée allant jusqu'à deux ans et visant à comparer l'efficacité et l'innocuité du lévobunolol topique (à 0,5 % et à 1 %) avec celles du timolol (à 0,5 %) ont été analysées¹⁹. Les sujets de ces études étaient atteints de glaucome chronique à angle ouvert ou d'hypertension intraoculaire et présentaient une PIO de 23 mmHg ou plus en l'absence de traitement. Dans les trois études, les sujets ont reçu une goutte

unique des médicaments à l'étude deux fois par jour dans chaque œil, après une période de sevrage appropriée des autres agents hypotenseurs.

Les effets hypotenseurs des trois traitements sur la PIO étaient semblables ; aucune différence significative n'a été observée entre les groupes eu égard à l'ampleur de la réduction de la PIO ou au pourcentage de sujets chez qui celle-ci a été maîtrisée adéquatement. Dans les trois études, la réduction de la PIO moyenne, observée lors des visites prévues, se situait entre 6 et 8 mmHg, la diminution moyenne, par rapport à la valeur initiale et sur une période de 24 mois, s'élevant à 27,0 % dans le groupe sous lévobunolol à 0,5 %, à 27,3 % dans le groupe sous lévobunolol à 1 % et à 26,3 % dans le groupe sous timolol à 0,5 %. Dans l'ensemble des groupes de traitement, environ 17 % des sujets (65 sur 391) ont dû quitter l'étude en raison d'une maîtrise inadéquate de la PIO (22 sujets sous lévobunolol à 0,5 %, 20 sujets sous lévobunolol à 1 % et 23 sous timolol). En tout, 59 sujets présentant une PIO non maîtrisée ont poursuivi l'étude après avoir reçu un deuxième agent antiglaucomateux (pilocarpine ou dipivéfrine). Parmi ceux-ci, 22 faisaient partie du groupe sous timolol à 0,5 %, 19 recevaient du lévobunolol à 0,5 % et 18 étaient traités par le lévobunolol à 1,0 %.

Dans les trois études à long terme, une diminution statistiquement significative de la fréquence cardiaque moyenne a été observée dans tous les groupes de traitement. Une différence significative entre les groupes a été observée lors de quatre visites sur treize au cours des deux ans ; les diminutions les plus importantes ont été observées dans un ou dans les deux groupes sous lévobunolol. Cependant, la diminution de la fréquence cardiaque moyenne ne s'est pas accentuée dans les groupes sous lévobunolol ; dans le groupe sous timolol, elle a plutôt accusé une diminution. Dans tous les groupes, l'effet sur la tension artérielle était minime et sa portée clinique était négligeable.

Administration de **ratio-LEVOBUNOLOL** à 0,5 % une fois par jour

Un essai clinique contrôlé a comparé l'effet de l'administration de **ratio-LEVOBUNOLOL** à 0,5 % une fois par jour avec celui de l'administration biquotidienne²⁰. Les sujets présentaient un glaucome ou une hypertension intraoculaire de degré faible à modéré (PIO de 22 à 30 mmHg en l'absence de traitement). L'analyse a porté sur 71 sujets. L'administration biquotidienne a entraîné une diminution légèrement plus importante de la PIO, mais la différence d'avec le traitement unique n'était pas significative ($p = 0,059$). Sur une période d'étude de trois mois, la diminution moyenne globale de la PIO s'est chiffrée à 4,5 mmHg dans le groupe sous traitement unique et à 5,6 mmHg dans l'autre. Bien que l'innocuité oculaire et générale des deux schémas posologiques ne différât pas substantiellement, l'administration biquotidienne a donné lieu à une réduction de la fréquence cardiaque plus marquée que l'administration une fois par jour. Il est toutefois possible que cette différence ait été influencée par le fait que l'intervalle entre l'administration de la dernière dose et la mesure de la fréquence cardiaque n'était pas le même dans les deux groupes de traitement (12 heures dans l'un et 24 heures dans l'autre).

L'efficacité et l'innocuité de l'administration unique de lévobunolol (à 0,5 % et à 1,0 %) ont été comparées à celles du timolol (à 0,5 %) dans une étude multicentrique à double insu de trois mois, menée chez des sujets souffrant de glaucome chronique à angle ouvert ou d'hypertension intraoculaire (PIO ≥ 23 mmHg en l'absence de traitement) répartis aléatoirement dans des groupes parallèles²¹.

La proportion de sujets ayant terminé l'étude avec une PIO adéquatement maîtrisée s'est établie à 72 % (18 sujets sur 25) dans le groupe sous lévobunolol à 0,5 %, à 79 % (22 sujets sur 28) dans le groupe sous lévobunolol à 1,0 % et à 64 % (16 sujets sur 25) dans le groupe sous timolol. Quatre sujets dans chacun des groupes sous lévobunolol et sept dans le groupe sous timolol ont dû interrompre l'étude en raison d'une maîtrise inadéquate de la PIO, évidente dès le premier mois dans la plupart des cas. La probabilité d'échec du traitement unquotidien était plus élevée chez les sujets dont les antécédents thérapeutiques comprenaient l'emploi de deux agents ou plus pour réduire la PIO.

Lors d'une visite de suivi ou d'une autre, 3 sujets sur 30 dans le groupe sous timolol à 0,5 %, 8 sur 30 dans le groupe sous lévobunolol à 0,5 % et 7 sur 32 dans le groupe sous lévobunolol à 1 % présentaient une diminution de ≥ 15 % de la fréquence cardiaque. L'effet du lévobunolol sur la tension artérielle était minime aux deux concentrations utilisées dans l'étude.

La diminution moyenne globale de la PIO était significativement plus élevée dans les groupes sous lévobunolol (6,5 mmHg avec le lévobunolol à 1 % à 7,0 mmHg avec le lévobunolol à 0,5 %) que dans le groupe sous timolol (4,5 mmHg).

Une étude à double insu de trois mois²² menée chez 69 sujets souffrant d'hypertension intraoculaire (PIO ≥ 22 mmHg) répartis aléatoirement dans des groupes parallèles a comparé l'efficacité de l'administration unquotidienne de lévobunolol à 0,5 % avec celle de l'administration unquotidienne de timolol à 0,5 %. Les sujets ayant des antécédents de traitement antiglaucomateux multiple ont été exclus de l'étude, de même que ceux dont la PIO avait peu de chance d'être maîtrisée par l'administration d'un seul médicament.

Sur le nombre total de sujets inclus dans l'analyse statistique (69 patients), 88 % (30 sur 34) dans le groupe sous lévobunolol et 94 % (33 sur 35) dans le groupe sous timolol ont terminé l'étude avec succès. Leur PIO n'étant pas maîtrisée par les agents à l'étude, trois des sujets recevant le lévobunolol et deux sujets sous timolol ont été exclus de l'étude avant la fin. Par rapport aux valeurs initiales moyennes, la diminution globale moyenne de la PIO a été de 4,8 mmHg dans le groupe sous timolol et de 5,3 mmHg dans le groupe sous lévobunolol. Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes quant au taux de maîtrise ou à la réduction moyenne de la PIO, sauf à la semaine 8, les patients du groupe sous lévobunolol présentant à ce moment-là une réduction moyenne significativement plus élevée.

Au départ, la fréquence cardiaque moyenne était semblable dans les deux groupes de traitement. Puis une augmentation globale moyenne de 0,4 bpm a été observée chez les patients du groupe sous lévobunolol, tandis que chez les patients du groupe sous timolol, la fréquence cardiaque a accusé une diminution moyenne de 0,3 bpm. Une diminution de ≥ 15 % de la fréquence cardiaque a été observée chez 5 (15 %) sujets sous lévobunolol et chez 7 (20 %) sujets sous timolol. Aucun des sujets n'a présenté de fréquence cardiaque ≤ 55 bpm lors de quelque visite de suivi que ce soit.

Le lévobunolol à 0,5 % et le timolol à 0,5 % ont tous deux permis de maîtriser la PIO dans cette population de sujets souffrant d'hypertension intraoculaire ou de glaucome à angle ouvert légers ou modérés. En général, les effets généraux étaient moins prononcés que ceux observés dans les

études à long terme avec l'administration biquotidienne de ces médicaments. Contrairement à ce qui a été observé dans l'étude précédente, les réductions de la PIO obtenues dans celle-ci n'étaient pas significativement plus élevées avec le lévobunolol. L'absence de différence significative entre l'efficacité des deux médicaments pourrait en partie être due à l'exclusion des sujets dont l'hypertension intraoculaire avait peu de chance d'être maîtrisée par l'administration d'un seul médicament.

Une étude, dont la méthodologie était identique à celle de l'étude décrite ci-dessus, a été menée afin de comparer l'efficacité et l'innocuité du lévobunolol à 0,5 % avec celles du timolol à 0,5 % topiques administrés une fois par jour pour la réduction de la pression intraoculaire élevée²³. Parmi les 91 sujets admis, 36 sur 42 (78 %) sous lévobunolol et 40 sur 43 (89 %) sous timolol ont terminé l'étude avec succès. Trois sujets dans le groupe sous timolol à 0,5 % et six dans le groupe sous lévobunolol à 0,5 % l'ont abandonnée en raison d'un manque d'efficacité. La diminution moyenne globale de la PIO s'est chiffrée à 5,8 mmHg (22,8 %) dans le groupe sous lévobunolol et à 6,7 mmHg (25,9 %) dans le groupe sous timolol.

Une diminution moyenne globale de la fréquence cardiaque de 0,6 et de 0,7 bpm a été observée chez les patients des groupes sous lévobunolol et timolol respectivement. Dix sujets (22 %) sous lévobunolol et six sujets (13 %) sous timolol ont connu une diminution de la fréquence cardiaque de 15 % par rapport à sa valeur initiale. Eu égard à l'innocuité et à l'efficacité, aucune différence significative entre le lévobunolol à 0,5 % et le timolol à 0,5 % administrés une fois par jour n'a été observée dans cette étude. Les résultats de cette étude confirment ceux qui ont été observés dans l'étude décrite précédemment.

Essais sur la préparation de **ratio-LEVOBUNOLOL** à 0,25 %

Une étude à double insu d'une durée de 3 mois menée chez 56 sujets souffrant de glaucome chronique à angle ouvert ou d'hypertension intraoculaire répartis aléatoirement dans des groupes parallèles a été conçue dans l'objectif de déterminer la dose de lévobunolol ou de timolol topiques nécessaire pour maîtriser la PIO élevée de façon efficace. Avant le traitement, la PIO des sujets était de 23 mmHg ou plus. Trois teneurs des deux médicaments ont été évaluées, à savoir 0,25 %, 0,5 % et 1 % dans le cas du lévobunolol et 0,125 %, 0,25 % et 0,5 % dans le cas du timolol. Après avoir subi un sevrage sans hypotenseur oculaire pendant une période appropriée, les sujets ont reçu une goutte des médicaments à l'étude deux fois par jour dans chaque œil. Le traitement a commencé par l'administration de la moins concentrée des préparations dans les deux cas. Les patients dont la PIO a été maîtrisée durant la totalité des trois mois de l'étude par la plus faible concentration ont été considérés comme ayant terminé l'étude avec succès. Dans les cas où la PIO n'était pas bien maîtrisée, les patients sont passés à la dose intermédiaire. Si la PIO n'était toujours pas maîtrisée au cours de la période suivante de trois mois, les patients passaient à la dose la plus élevée.

Les données de 25 sujets du groupe de traitement par le lévobunolol et de 26 sujets du groupe de traitement par le timolol ont été analysées. L'âge moyen des sujets était plus élevé dans le groupe sous lévobunolol (65,5 ans) que dans le groupe sous timolol (58,3 ans), la différence entre les deux approchant le seuil de signification statistique ($p = 0,065$). La fréquence de cas d'hypertension systémique était légèrement plus élevée dans le groupe sous lévobunolol (8 sujets sur 25, soit 32 %) que dans le groupe sous timolol (5 sujets sur 26, soit 19 %). Aucune autre

différence notable n'a été observée entre les groupes de traitement, ni du point de vue de la démographie, ni en ce qui a trait aux antécédents médicaux.

La PIO a été maîtrisée chez environ 63 % des sujets (15 sur 24) ayant reçu la plus faible des teneurs du lévobunolol (0,25 %) et chez environ 69 % des sujets (18 sur 26) ayant reçu la plus faible des teneurs du timolol (0,125 %). Parmi les sujets étant passés à une teneur plus élevée, 33 % (3 sur 9) ont vu leur PIO maîtriser avec la teneur intermédiaire ou élevée de lévobunolol. Dans le cas du timolol, seul 1 patient sur 4 (25 %) a obtenu le même résultat. Le cas échéant, la maîtrise inadéquate de la PIO avec une teneur donnée était évidente dès le premier mois du traitement. Aux plus faibles teneurs évaluées, la diminution de la PIO moyenne observée aux diverses visites de suivi allait de 5,5 à 8,3 mmHg dans le cas du lévobunolol et de 6,3 à 7,5 mmHg dans le cas du timolol. La diminution moyenne globale (estimée par une analyse de la variance à mesures répétées) a été de respectivement 5,4 et 6,8 mmHg dans le groupe sous lévobunolol et le groupe sous timolol. Les différences entre les groupes n'étaient pas significatives.

En raison du peu de sujets ayant reçu les teneurs élevées, les effets cardiovasculaires ont été évalués uniquement chez les sujets ayant reçu les teneurs minimales de lévobunolol ou de timolol. Les deux agents ont produit une réduction de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle. La diminution de la fréquence cardiaque observée avec le lévobunolol à 0,25 % lors de quatre visites de suivi sur neuf était significativement plus importante que celle observée avec le timolol à 0,125 %. Dans le groupe sous lévobunolol la diminution moyenne de la fréquence cardiaque, par rapport à sa valeur initiale, a atteint jusqu'à 11,2 bpm. Au cours du traitement, une bradycardie sinusale a été diagnostiquée par électrocardiographie chez deux sujets du groupe sous lévobunolol.

Parmi les sujets chez lesquels on a utilisé les teneurs intermédiaires ou élevées, peu nombreux (31 %) sont ceux dont la PIO était maîtrisée de manière satisfaisante à la fin de la période d'étude. Il semble donc que, dans la majorité des cas, soit un sujet répond adéquatement à l'administration d'un antagoniste bêta-adrénergique de faible concentration, soit il ne répond pas adéquatement à l'administration d'une teneur plus élevée. Dans la présente étude, il n'a pas fallu plus d'un mois pour déterminer si une teneur donnée entraînait une réponse adéquate. Il peut donc être utile, avant d'ajouter d'autres médicaments au schéma thérapeutique d'un patient donné, d'essayer la teneur la plus élevée de celui qu'il reçoit déjà.

La différence apparente dans cette étude entre l'effet du lévobunolol et celui du timolol sur la fréquence cardiaque peut être liée à (a) l'âge moyen plus élevé des sujets sous lévobunolol et la fréquence plus élevée d'hypertension systémique chez ceux-ci au départ, dans la mesure où les personnes âgées et hypotendues sont plus sensibles aux effets secondaires cardiovasculaires des bêtabloquants topiques, (b) la méthodologie de l'étude, la teneur de lévobunolol utilisée ayant été à tout moment deux fois plus élevée que celle du timolol ou (c) un effet différentiel entre le lévobunolol et le timolol topiques sur la fréquence cardiaque. Dans tous les groupes de traitement de cette étude, l'effet du lévobunolol sur la tension artérielle était minime et sa portée clinique était négligeable.

L'efficacité et l'innocuité du lévobunolol à 0,25 % ont été évaluées dans un essai clinique à double insu comprenant une augmentation posologique en deux phases, mené chez des patients

répartis aléatoirement dans des groupes de traitement parallèles²⁵. Pour entrer dans l'étude, les patients devaient être atteints de glaucome chronique à angle ouvert ou d'hypertension intraoculaire et présenter une pression intraoculaire de 22 mmHg ou plus dans au moins un œil en l'absence de traitement.

Au départ, tous les sujets ont commencé par recevoir la teneur de 0,25 % du médicament à l'étude (lévobunolol à 0,25 % ou timolol à 0,25 %), à raison d'une seule goutte instillée deux fois par jour. Si la teneur de 0,25 % du médicament reçu permettait de maîtriser adéquatement la PIO du patient, ce dernier continuait à recevoir le traitement pendant 12 mois (phase I). Si à un moment ou à un autre la PIO du patient n'était pas bien maîtrisée par la teneur de 0,25 %, la posologie était alors augmentée, le patient recevant dès lors le même médicament (lévobunolol ou timolol), mais à la teneur de 0,5 %. Le traitement à la teneur plus élevée devait alors se poursuivre pendant une période additionnelle de trois mois (phase II).

Résultats de la phase I de l'étude : Les données de 78 sujets souffrant de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension intraoculaire ont été analysées. Une diminution significative de la PIO moyenne, par rapport à la valeur initiale, a été observée lors de chaque visite de suivi chez les patients recevant le lévobunolol à 0,25 %. De semblables diminutions de la PIO moyenne ont été observées dans le groupe sous timolol à 0,25 %. Globalement, la diminution de la PIO se chiffrait à 4,6 mmHg dans le groupe sous timolol à 0,25 % et à 5,1 mmHg dans le groupe sous lévobunolol à 0,25 %. Aucune différence significative n'a été observée entre les deux traitements en ce qui a trait à leur efficacité. La proportion de sujets chez qui la PIO a été maîtrisée adéquatement durant la totalité des 12 mois s'est élevée à 70 % (26 sur 37) chez les sujets sous lévobunolol à 0,25 % et à 71 % (29 sur 41) chez les sujets sous timolol à 0,25 %.

Résultats de la phase II de l'étude : Sur les 78 sujets de l'étude, 13 (9 sous timolol et 4 sous lévobunolol) ont vu leur posologie porter à la teneur de 0,5 %. Parmi ceux-ci, 8 sujets sous timolol (sur les 9) et 3 sujets sous lévobunolol (sur les 4) ont terminé avec succès la phase II de l'étude, leur PIO ayant été maîtrisée de façon satisfaisante. Dans les deux groupes de traitement, certains sujets ont présenté une diminution de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle. Une diminution statistiquement significative de la fréquence cardiaque moyenne a été observée dans le groupe sous lévobunolol, diminution se chiffrant à 3,6 bpm à la semaine 1 et à 4,6 bpm à la semaine 24. Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes lors de toutes les visites.

La proportion plus élevée de sujets chez qui une maîtrise soutenue de la PIO a été obtenue dans cette étude, par rapport à celle décrite précédemment, est probablement due à l'exclusion des sujets prospectifs qui avaient antérieurement eu besoin de deux médicaments ou plus pour conserver une PIO sous contrôle. Sur les 13 sujets qui ont dû passer à la teneur de 0,5 %, 11 ont obtenu une maîtrise adéquate de leur PIO, terminant ainsi l'étude avec succès. Un tel résultat indique que la teneur de 0,5 % peut être utile chez certains patients chez qui la teneur de 0,25 % de l'un ou l'autre médicaments n'est pas suffisante. Il est cependant difficile de tirer des conclusions sur l'efficacité relative des deux formes pharmaceutiques, le nombre de sujets ayant reçu la teneur élevée étant limité.

Une étude contrôlée d'une durée de trois mois²⁶ a comparé l'efficacité hypotensive et l'innocuité du lévobunolol à 0,25 % et du lévobunolol à 0,5 % administrés deux fois par jour avec celles du

bétaxolol à 0,5 % dans le traitement du glaucome à angle ouvert ou de l'hypertension intraoculaire chez 85 patients.

Parmi les 85 sujets analysés, 72 ont obtenu une maîtrise adéquate de leur PIO, terminant ainsi l'étude avec succès. Six sujets en ont été exclus en raison d'effets indésirables : deux dans le groupe sous bétaxolol (un premier en raison d'essoufflement et de brûlures oculaires excessives et le deuxième à cause de problèmes oculaires multiples), un dans le groupe sous lévobunolol à 0,25 % (en raison d'essoufflement) et trois dans le groupe sous lévobunolol à 0,5 % (le premier en raison de céphalées et de problèmes de libido, le deuxième en raison de sensation de piquûre et de brûlure et le dernier à cause de tachycardie, d'essoufflement et de palpitations). Dans chaque groupe, un sujet a été exclu de l'étude en raison d'une maîtrise inadéquate de la PIO. Quatre sujets ont interrompu leur participation pour des raisons qui n'étaient pas liées aux médicaments à l'étude.

Environ 89 % des sujets (24 sur 27) du groupe sous lévobunolol à 0,25 %, 83 % des sujets (25 sur 30) du groupe sous lévobunolol à 0,5 % et 82 % des sujets (23 sur 28) du groupe sous bétaxolol à 0,5 % ont terminé avec succès la période d'étude de 3 mois.

La diminution moyenne globale de la PIO était de 6,2 mmHg dans le groupe sous lévobunolol à 0,25 %, de 6,0 mmHg dans le groupe sous lévobunolol à 0,5 % et de 3,7 mmHg dans le groupe sous bétaxolol à 0,5 %. Dans les deux groupes de traitement par le lévobunolol, la diminution moyenne globale de la PIO, par rapport à la valeur observée initialement, était significativement plus élevée que celle obtenue dans le groupe sous bétaxolol.

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les trois groupes de traitement durant la période d'étude relativement à la fréquence cardiaque ou à la tension artérielle. Dans tous les groupes de traitement, les effets sur la fréquence cardiaque et la tension artérielle moyennes étaient minimales. En effet, par rapport aux valeurs de base, la diminution moyenne de la fréquence cardiaque était globalement de 2,67 bpm avec le bétaxolol à 0,5 %, de 1,73 bpm avec le lévobunolol à 0,25 % et de 4,74 bpm avec le lévobunolol à 0,5 %.

Au terme de trois mois, l'analyse de la variation moyenne globale de la PIO, par rapport aux valeurs initiales, indique que le lévobunolol à 0,25 % et à 0,5 % réduit plus efficacement la PIO que le bétaxolol à 0,5 %. Le pourcentage de patients ayant obtenu une réduction cliniquement significative de leur PIO initiale était plus élevé dans le groupe sous lévobunolol à 0,5 % que dans les deux autres groupes de traitement. Les effets du bétaxolol et du lévobunolol sur la tension artérielle générale moyenne étaient minimales et leur portée clinique était négligeable. Les résultats de cette étude indiquent que le lévobunolol est plus efficace que le bétaxolol pour réduire la PIO, et tout aussi sûr que ce dernier dans cette population de patients souffrant d'hypertension oculaire légère ou modérée.

Dans le cadre d'une étude ouverte sur l'administration unique quotidienne²⁷, tous les patients ont commencé par recevoir le lévobunolol à la teneur de 0,25 %, à raison d'une seule goutte de 50 µL dans chaque œil une fois par jour (phase I de l'étude). Toutefois, si la PIO n'a pu être maîtrisée adéquatement avec cette teneur, les patients passaient à la teneur de 0,5 % (phase II de l'étude). La fréquence d'instillation du lévobunolol est restée d'une fois par jour dans la phase II.

L'administration de lévobunolol à 0,25 % une fois par jour pendant les trois mois de l'étude a permis de traiter avec succès 21 sujets sur 29 (72 %). Six sujets sur les 29 évalués (21 %) ont dû passer à la teneur de 0,5 % en raison d'une mauvaise maîtrise de la PIO. Ces six sujets avaient divers antécédents thérapeutiques : trois d'entre eux avaient déjà reçu deux médicaments antiglaucomateux (timolol et dipivéfrine ou pilocarpine), deux autres avaient déjà été traités par du timolol à 0,5 % administré deux fois par jour et le dernier n'avait jamais reçu de traitement contre le glaucome. La PIO de l'un des sujets (qui avait déjà reçu un traitement par le timolol) a par la suite été maîtrisée avec le lévobunolol à 0,5 %, et ledit sujet a terminé avec succès les trois mois de l'étude, en phase II. L'administration de la teneur plus élevée n'a pas réussi à maîtriser la PIO des cinq autres sujets, aussi ces derniers ont-ils été exclus de l'étude.

Lors des visites de suivi de la phase I, les diminutions moyennes de la PIO, par rapport aux valeurs initiales, allaient de 5,3 mmHg (21,1 %) à 7,2 mmHg (26,8 %). La diminution moyenne globale s'est chiffrée à 5,9 mmHg (23,6 %). Lors des visites de suivi de la phase II, les diminutions moyennes de la PIO, par rapport aux valeurs initiales, allaient de 3,3 mmHg à 5,5 mmHg. La diminution moyenne globale s'est chiffrée à 3,4 mmHg.

Prévention des poussées d'hypertension intraoculaire postchirurgicales

L'effet prophylactique de l'administration topique de **ratio-LEVOBUNOLOL** (chlorhydrate de lévobunolol) à 0,5 % sur l'élévation de la pression intraoculaire consécutive à la capsulotomie postérieure par laser Nd:YAG et à l'extraction extracapsulaire de la cataracte a été évalué dans deux études à double insu séparées, contrôlées par placebo²⁸. Dans la première étude, menée chez 42 patients ne présentant pas de signes de glaucome, une goutte de lévobunolol à 0,5 % ou d'excipient a été instillée dans l'œil à l'étude 30 à 120 minutes avant la capsulotomie. L'œil de chaque sujet a été dilaté par l'administration topique de phényléphrine à 2,5 % et de tropicamide à 1 %. Tard dans la soirée, le jour de la chirurgie, les sujets se sont instillé une autre goutte dans l'œil opéré. La PIO a été mesurée une heure, deux heures, trois heures et enfin 24 heures après l'intervention.

Huit sujets ayant reçu l'excipient comme traitement ont eu une augmentation de la PIO de 10 mmHg ou plus par rapport à la valeur initiale. Aucun des sujets du groupe ayant reçu le lévobunolol n'a connu d'augmentation ponctuelle de la PIO de 10 mmHg ou plus au cours des 24 heures ayant suivi la capsulotomie au laser. Cette différence était statistiquement significative ($p = 0,0034$). Chez les patients du groupe sous lévobunolol, la réduction moyenne de la PIO, par rapport à la valeur initiale, allait de 2,1 à 2,9 mmHg. Chez les patients ayant reçu l'excipient, on a observé une augmentation de la PIO (4,4 à 6,4 mmHg) une heure, deux heures et trois heures après la capsulotomie. La PIO moyenne, à $t = 24$ heures, était légèrement plus faible (0,3 mmHg) dans le groupe ayant reçu l'excipient. La différence entre les deux groupes de traitement était statistiquement significative lors de chaque mesure.

Dans la deuxième étude, 41 sujets sans signe de glaucome ont reçu soit **ratio-LEVOBUNOLOL** (chlorhydrate de lévobunolol) à 0,5 %, soit l'excipient, immédiatement après avoir subi une extraction extracapsulaire d'une cataracte unilatérale comprenant l'emploi d'une préparation viscoélastique (hyaluronate de sodium) suivie de l'implantation d'une lentille intraoculaire de chambre postérieure. Le myosis a été induit par l'injection intraoculaire de carbachol à 0,01 %. Après la chirurgie, les patients ont reçu 0,5 mL de dexaméthasone à 0,1 % et 3 mg de

gentamicine par injections sous-conjonctivales. Une goutte de lévobunolol à 0,5 % ou d'excipient a été instillée dans l'œil à l'étude. La PIO a été mesurée 12 heures après la chirurgie ainsi que le lendemain matin, juste avant que les sujets ne s'instillaient de nouveau une goutte du médicament à l'étude. L'instillation du médicament à l'étude s'est ensuite poursuivie à raison d'une fois par jour pendant 7 jours.

La fréquence globale d'augmentation de la PIO de ≥ 10 mmHg par rapport à la valeur initiale a été de 40 % (8 sujets) dans le groupe ayant reçu l'excipient et de 19 % (4 sujets) dans le groupe traité par le lévobunolol. Dans le groupe ayant été traité par le lévobunolol, on n'a observé de hausses ponctuelles de la PIO ≥ 10 mmHg qu'à $t = 24$ h (chez 4 sujets sur 21). Dans le groupe ayant reçu l'excipient, de telles hausses ont été observées à $t = 12$ h (4 sujets sur 20), à $t = 24$ h (6 sujets sur 20), à $t = 36$ h (4 sujets sur 19) et à $t = 3$ jours (2 sujets sur 20). Le pourcentage de sujets ayant connu des hausses ponctuelles de la PIO ≥ 10 mmHg était significativement moins élevé dans le groupe sous lévobunolol à $t = 12$ h ($p = 0,048$) et à $t = 36$ h ($p = 0,047$). Les valeurs de PIO les plus élevées observées chez n'importe lequel des sujets ont été de 32 mmHg dans le groupe sous lévobunolol et de 52 mmHg dans le groupe ayant reçu l'excipient. Par rapport à sa valeur initiale, la PIO moyenne a accusé une diminution allant jusqu'à 8,6 mmHg à $t = 24$ h dans le groupe ayant reçu l'excipient et jusqu'à 2,0 mmHg à $t = 24$ h dans le groupe ayant reçu le lévobunolol. Ces études fournissent des arguments selon lesquels la hausse marquée de la PIO survenant après une capsulotomie postérieure ou une extraction extracapsulaire de cataracte peut être réduite au minimum par l'administration prophylactique de lévobunolol.

Dans une autre étude²⁹, le lévobunolol à 0,5 % s'est révélé plus efficace que le bétaxolol à 0,5 % ou le placebo pour prévenir l'augmentation de la PIO après l'extraction d'une cataracte et l'implantation d'une lentille intraoculaire de chambre postérieure comprenant l'emploi d'hyaluronate de sodium et d'acétylcholine. Deux gouttes du médicament assigné ont été administrées dans l'œil à l'étude immédiatement avant que celui-ci ne fût couvert après la chirurgie. Cette étude à double insu et répartition aléatoire comprenait 20 participants dans chaque groupe (80 au total).

Une augmentation moyenne significative de la PIO a été observée dans les groupes sous bétaxolol (6,73 mmHg, $p = 0,0002$), placebo (5,35 mmHg, $p = 0,0037$) et timolol (3,83 mmHg, $p = 0,0039$) depuis la période précédant l'intervention jusqu'à la période y faisant tout juste suite (quatre à sept heures), tandis que dans le groupe sous lévobunolol, on a observé une diminution moyenne de 0,43 mmHg peu de temps après l'opération. L'analyse de la variation de la pression intraoculaire entre la période précédant l'intervention et la période y faisant tout juste suite fait ressortir une augmentation significative dans le groupe sous bétaxolol par rapport au groupe sous lévobunolol ($p = 0,0032$). Les sujets traités par le placebo ont également accusé une augmentation significative de la pression intraoculaire par comparaison avec ceux ayant reçu le lévobunolol ($p = 0,0203$). Bien qu'on ait observé une tendance prononcée avec le lévobunolol eu égard à la maîtrise de l'augmentation postopératoire de la PIO peu après l'intervention, la différence d'avec le timolol n'était pas statistiquement significative ($p = 0,087$). Une PIO de ≥ 30 mmHg a été observée dans trois yeux traités par le placebo (15 %), quatre par le bétaxolol (20 %), un par le timolol (5 %) et zéro par le lévobunolol. Cinq yeux traités par le placebo (25 %), six yeux traités par le bétaxolol (30 %), cinq yeux traités par le timolol (25 %) et un œil traité par le lévobunolol (5 %) ont accusé une augmentation de la PIO supérieure ou égale à 10 mmHg.

PHARMACOCINÉTIQUE CHEZ L'ÊTRE HUMAIN

Administration orale chez l'être humain – Métabolisme et excrétion

Le lévobunolol est bien absorbé après l'administration par voie orale chez l'être humain, aussi les concentrations plasmatiques sont-elles atteintes en moins d'une heure. Subissant un métabolisme hépatique, le lévobunolol est transformé principalement en dihydrolévobunolol, métabolite actif possédant des propriétés antagonistes de puissance semblable à celle du lévobunolol à l'endroit des récepteurs bêta-adrénergiques^{12,15}.

La demi-vie plasmatique du lévobunolol est d'environ six heures, et celle du dihydrolévobunolol, d'environ sept heures. Le lévobunolol est excrété surtout dans l'urine, principalement sous forme de dihydrolévobunolol et de lévobunolol intact¹². À titre de comparaison, la demi-vie du propranolol et du timolol, après administration orale, est d'environ trois heures³⁰.

Taux plasmatiques de lévobunolol après administration par voie oculaire

Les taux plasmatiques de lévobunolol ont été déterminés dans une étude à double insu avec groupes parallèles, menée chez 12 sujets présentant une PIO normale. Une goutte unique de 50 µL de lévobunolol à 0,5 % ou à 1,0 % a été instillée dans les deux yeux une fois par jour pendant une semaine³¹. Quatre sujets sur six ayant reçu le lévobunolol à 0,5 % et deux sujets sur six ayant reçu le lévobunolol à 1,0 % ont présenté des concentrations plasmatiques inférieures à 0,5 ng/mL (la limite de détection). Pour ces sujets, la valeur enregistrée, présumée comme étant la moyenne, a été de 0,25 ng/mL. Le taux plasmatique le plus élevé a été observé chez un sujet ayant reçu le lévobunolol à 1,0 % et s'est établi à 1,2 ng/mL. Le lévobunolol s'est peu accumulé dans le plasma à l'issue d'une semaine de traitement biquotidien avec l'une ou l'autre teneur. Ainsi, une heure après le dernier traitement, les concentrations plasmatiques correspondant aux teneurs de 0,5 % et de 1,0 % étaient respectivement de 0,3 ng/mL et 0,6 ng/mL. Vingt-quatre heures après la dernière dose, les taux plasmatiques de lévobunolol avaient diminué à 0,1 ng/mL dans le cas de la teneur à 0,5 % et à 0,3 ng/mL dans le cas de la teneur à 1,0 %. Les résultats de cette étude menée chez des sujets en bonne santé montrent que les taux plasmatiques de lévobunolol atteints après l'instillation de concentrations cliniquement efficaces (0,5 % et 1,0 %) sont moins élevés que ceux qui ont été rapportés ailleurs pour le timolol à des posologies comparables³².

TOXICOLOGIE PRÉCLINIQUE

TOXICITÉ AIGUË

Effets topiques – Administration oculaire

Les effets oculaires toxiques de l'administration aiguë de lévobunolol topique (à 0,2 % ou à 2 %) ont été évalués chez des lapins albinos New Zealand. Aucun effet toxique n'a été observé avec la teneur de 0,2 % après un jour d'instillations topiques multiples (une goutte de 50 µL toutes les

demi-heures pendant huit heures), mais avec la solution à 2 %, une légère atteinte cornéenne, touchant 25 % à 50 % de la surface, a été mise en évidence par coloration à la fluorescéine.

Dans une étude additionnelle au cours de laquelle les instillations de lévobunolol à 2 % étaient moins fréquentes (une goutte toutes les heures pendant huit heures), le test à la fluorescéine a donné des résultats négatifs. Aucun lapin n'a présenté de signe de gêne oculaire dans l'une ou l'autre étude.

Toxicité générale aiguë – Administrations orale et intraveineuse

Des études sur la toxicité aiguë du lévobunolol administré par voie orale (po) ou intraveineuse (iv) ont été menées chez la souris, le rat, le hamster et le chien. Le tableau ci-après résume les données obtenues (DL₅₀) chez chaque espèce étudiée.

Tableau I — Toxicité aiguë du lévobunolol administré par voie orale ou intraveineuse

Espèce/Souche	Voie d'administration	Sexe	DL ₅₀ (mg/kg)	Dose ne produisant pas de symptômes (mg/kg)	Signes de toxicité (po)
Souris MF ₁	po*	M	344-1530	200-500	ataxie, abolition du réflexe de redressement, convulsions, diminution de la respiration, cyanose
		F	273-1220	150-500	
	iv	M	78	65	
		F	84	65	
Rat CFN	po	M	700	100	diminution de l'activité motrice spontanée, ataxie, diminution de la fente palpébrale, diminution de la respiration, décès précédés de convulsions
		F	800	100	
	iv	M	25	5	
		F	28	5	
Hamster Syrien	po	M	435	100	sédation, ataxie, convulsions, décès attribués à l'insuffisance respiratoire
		F	500	100	
Chien Mongrel	po	M	> 100	> 10 ; < 100	sédation, ataxie, convulsions, diminution de la respiration, vocalisation, modifications liées aux convulsions (congestion pulmonaire et hémorragie) révélées à l'autopsie
		F	> 100	> 10 ; < 250	

* Trois souches de souris ont été utilisées dans les études sur l'administration orale : MF₁, CD₁ et CF₁.

TOXICITÉ À LONG TERME

Toxicité subaiguë – Administration oculaire

Au cours de deux études de 28 jours, des lapines albinos New Zealand ont reçu une goutte de 50 µL de solution ophtalmique de lévobunolol topique à 1 % ou à 5 % par instillation oculaire unilatérale deux, quatre ou huit fois par jour (six animaux par groupe). L'administration biquotidienne de la solution à 1 % n'a produit aucune gêne oculaire apparente ni réaction oculaire significative. L'administration quatre fois par jour a entraîné une gêne oculaire et une légère hyperémie dans respectivement moins de 1 % et moins de 2 % de tous les cas évalués. L'administration huit fois par jour a entraîné une gêne oculaire, une légère hyperémie et du larmolement dans respectivement moins de 5 %, moins de 9 % et moins de 8 % de tous les cas évalués. Rares ont été les cas d'écoulement oculaire et de congestion conjonctivale.

L'administration biquotidienne de la solution de lévobunolol à 5 % a produit une gêne oculaire et une légère hyperémie dans respectivement 37 % et 13 % de tous les cas évalués. Un cas de lésion cornéenne légère a été observé par coloration à la fluorescéine. L'administration quatre fois par jour a produit une gêne oculaire dans 75 % de toutes les instillations et une légère hyperémie dans 51 % des cas. Rares ont été les cas de congestion conjonctivale, d'écoulement et de larmoiement. L'administration huit fois par jour a entraîné une gêne oculaire et une hyperémie légère ou modérée dans respectivement 91 % et 19 % de toutes les instillations. Une congestion conjonctivale et un écoulement oculaire légers ou modérés ont été observés dans environ 50 % de toutes les évaluations par lampe à fente.

Dans les deux études, l'évaluation histologique des yeux ayant reçu le traitement huit fois par jour n'a mis en évidence aucune altération structurale pouvant être attribuée au lévobunolol. Dans ces études, le lévobunolol à 1 % et le lévobunolol à 5 % se sont révélés non toxiques pour les yeux du lapin, mais la solution à 5 % s'est avérée légèrement irritante.

Toxicité chronique – Administration oculaire

Durant une étude de un an sur la toxicité chronique, des lapines albinos New Zealand (40 animaux par groupe) ont reçu du lévobunolol topique (à 0,5 %, 1 % ou 5 %) ou une solution témoin (excipient) à raison d'une goutte de 50 µL deux fois par jour. Aucun effet toxique général ou oculaire lié au médicament n'a été observé.

Les variations observées au cours de l'étude eu égard aux paramètres hématologiques et biochimiques étaient à l'intérieur des valeurs de référence normales. L'histologie n'a révélé aucune altération oculaire ou générale liée au médicament dans aucun des tissus examinés. Les quelques lésions observées ont été retrouvées en nombre comparable dans les groupes de traitement et le groupe placebo. Le poids corporel et le poids des organes n'ont pas varié grandement au cours de l'étude.

La fréquence d'hyperémie, d'écoulement, de chémosis et de larmoiement enregistrée durant les examens oculaires quotidiens était extrêmement faible, ces symptômes n'ayant été observés que dans moins de 1 % de tous les examens. Des opacités cristalliniennes et des lésions cornéennes mises en évidence par coloration à la fluorescéine ont été observées chez certaines lapines durant l'examen par lampe à fente, mais elles ont été attribuées à des facteurs indépendants du fait de leur survenue dans les yeux traités comme dans les yeux non traités, ou de leur disparition subséquente avec la poursuite du traitement. L'ophtalmoscopie n'a révélé aucun effet du médicament sur le tissu oculaire.

Administration orale chronique

Pendant deux ans, des rats Wistar ont reçu des doses orales de lévobunolol de 0,5, 2, 5, 30 ou 180 mg/kg/jour sans subir d'effets indésirables importants. Dans une étude, chaque groupe posologique (0,5, 2 et 5 mg/kg/jour) comprenait 80 animaux de l'un et l'autre sexes, et le groupe témoin, 120 par sexe. Dans une deuxième étude, chaque groupe posologique (5, 30 et 180 mg/kg/jour) comprenait 70 animaux de chaque sexe, et le groupe témoin, 120 par sexe. Une suppression du gain pondéral a été observée chez certains des animaux ayant reçu la dose de 180 mg/kg/jour et l'urine de quelques-uns des animaux des groupes à 30 et à 180 mg/kg/jour était

de couleur foncée. Dans ces mêmes groupes posologiques, une coloration gris acier des zones cutanées exposées a été notée au cours des six derniers mois de l'étude. À l'autopsie, les organes internes de la majorité des animaux ayant reçu la dose de 180 mg/kg/jour et de quelques-uns ayant reçu 30 mg/kg/jour présentaient une telle coloration généralisée. L'examen histopathologique a révélé la présence de granules jaune-brunâtre de petite taille, que les épreuves histochimiques et l'examen au microscope électronique ont identifiés comme étant des lysosomes secondaires.

Au cours d'une étude de un an sur la toxicité chronique, des beagles recevant des doses orales de lévobunolol de 2, 6 ou 24 mg/kg/jour n'ont présenté aucune réaction indésirable significative. Par contre, des effets toxiques importants ont été observés chez les animaux recevant la dose de 100 mg/kg/jour, notamment une diminution de la consommation d'aliments et des vomissements, ce qui a entraîné le décès de certains animaux et, plus tard, l'abandon de cette posologie. Aucune modification comportementale ou ophtalmique significative n'a été observée et aucune toxicité générale n'a été relevée, sauf dans le groupe ayant reçu la dose élevée. Bien qu'aucune variation de la tension artérielle systolique ne se soit produite, tout au long de l'étude la fréquence cardiaque moyenne au repos est demeurée plus faible dans le groupe de chiens traités que dans le groupe de chiens témoins.

Aucun effet indésirable oculaire n'a été observé chez le lapin, lors d'études d'une durée de un an, par suite de l'application topique de solution ophtalmique stérile **ratio-LEVOBUNOLOL** (chlorhydrate de lévobunolol) Liquifilm[®] à des doses jusqu'à 10 fois plus élevées que celles utilisées chez l'homme.

ÉTUDES SUR LE POUVOIR CARCINOGENE

Aucune différence significative n'a été constatée entre la fréquence de tumeurs globale observée dans les groupes de souris Swiss albinos et les groupes de souris CF₁ traitées par le lévobunolol pendant 80 semaines. Chaque groupe posologique (12, 50 et 200 mg/kg/jour) comprenait 50 animaux de chaque sexe, et le groupe témoin, 100 par sexe.

Fait digne d'être noté cependant, dans le groupe ayant reçu la dose élevée, 4 cas de léiomyome utérin ont été observés parmi les 50 souris femelles, type de tumeur qui n'a été observé que chez 1 femelle sur les 100 du groupe témoin. Les groupes ayant reçu la dose faible et la dose intermédiaire n'ayant du reste présenté aucun cas⁴⁶. Le développement d'un léiomyome à la suite d'un traitement par une substance carcinogène est un phénomène inconnu et la dégénérescence en léiomyosarcome malin est extrêmement rare.

Au cours des études de deux ans mentionnées précédemment sur la toxicité orale chez le rat, le pouvoir carcinogène du lévobunolol a aussi été évalué. Quelques différences notables ont été observées entre les groupes de traitement (doses orales de lévobunolol de 0,5, 2, 5, 30 et 180 mg/kg/jour) relativement au type de tumeurs observées ou à leur fréquence. Ainsi une augmentation statistiquement significative ($p \leq 0,05$) de la fréquence d'hépatomes bénins a-t-elle été constatée chez les mâles ayant reçu la dose de 180 mg/kg/jour (12 800 fois la dose maximale recommandée pour le traitement du glaucome chez l'être humain). Semblables différences n'ont pas été observées chez les rats ayant reçu des doses orales équivalant à 350 à 2000 fois la dose

maximale recommandée pour le traitement du glaucome chez l'être humain. Aucune différence significative n'a été observée dans la fréquence globale de tumeurs hépatiques. Ainsi, d'après les résultats des études de deux ans menées chez le rat et ceux de l'étude de 80 semaines menée chez la souris, rien n'indique que le lévobunolol risque d'être carcinogène.

ÉTUDES SUR LE POUVOIR MUTAGÈNE

Le lévobunolol ne semble pas avoir de propriétés mutagènes, comme l'indiquent les résultats négatifs de plusieurs tests de mutation géniques *in vitro*. Les tests effectués comprenaient les épreuves suivantes : test de Ames (histidine-dépendant) sur cinq souches de *Salmonella typhimurium*, tests de mutations géniques sur *Schizosaccharomyces pombe* (mutations ponctuelles) et sur *Schizosaccharomyces cerevisiae* (conversion génique au cours de la mitose), tests d'échange de chromatides sœurs dans des cellules ovariennes du hamster chinois, test de mutations ponctuelles dans des cellules pulmonaires du hamster chinois et analyse des chromosomes métaphasiques dans des cellules de moelle osseuse du hamster chinois.

Une augmentation statistiquement significative ($p \leq 0,05$) de la fréquence de léiomyomes bénins a été observée au cours d'une étude à vie chez la souris chez les femelles ayant reçu la dose orale de 200 mg/kg/jour (14 000 fois la dose maximale recommandée pour le traitement du glaucome chez l'être humain), mais non chez celles ayant reçu les doses de 12 ou 50 mg/kg/jour (850 et 3500 fois la dose maximale recommandée chez l'homme). Une augmentation statistiquement significative ($p \leq 0,05$) de la fréquence d'hépatomes bénins a été observée au cours d'une étude de deux ans chez le rat chez les mâles ayant reçu des doses orales de chlorhydrate de lévobunolol équivalant à 12 800 fois la dose maximale recommandée pour le traitement du glaucome chez l'être humain. Semblables différences n'ont pas été observées chez les rats ayant reçu des doses orales équivalant à 350 à 2000 fois la dose maximale recommandée pour le traitement du glaucome chez l'être humain.

Le lévobunolol n'a pas présenté de signe d'activité mutagène dans toute une série d'essais *in vitro* et *in vivo* effectués chez divers microorganismes et mammifères.

REPRODUCTION ET TÉRATOLOGIE

Effets sur la fécondité et la reproduction

L'administration orale de lévobunolol à des doses allant jusqu'à 25 mg/kg/jour pendant ≤ 182 jours à des rats Wistar CFN (Carworth Farm-Nelson) mâles et femelles avant et après l'accouplement n'a pas eu d'effet indésirable sur la performance de reproduction ni d'effet délétère sur la progéniture. Chaque groupe posologique (1, 10 ou 25 mg/kg/jour, ou excipient) comprenait 13 mâles et 26 femelles. Les mâles ont reçu leurs doses à partir de 63 à 140 jours avant l'accouplement et jusqu'à la fin de l'étude (jour 182), tandis que les femelles ont reçu les leurs à partir du 14^e jour avant l'accouplement. La moitié des mères ont été sacrifiées le jour 15 de la gestation, après quoi elles ont été examinées. L'autre moitié a reçu le traitement jusqu'au 21^e jour du postpartum, après quoi mères et petits ont été examinés.

Effets sur le fœtus

L'administration orale de lévobunolol (1, 10 ou 25 mg/kg/jour) du jour 6 au jour 15 de la gestation n'a pas eu d'effet embryotoxique ou tératogène chez la même souche de rats que celle utilisée dans l'étude décrite ci-dessus (20 mères par groupe).

Les études sur la reproduction et la fécondité du rat ont montré l'absence d'effet indésirable du lévobunolol sur la fécondité des mâles et des femelles jusqu'à concurrence de 1800 fois la dose recommandée chez l'être humain pour le traitement du glaucome. Lors d'une étude périnatale, les mêmes doses de lévobunolol ont été administrées à des rates de la même souche (20 mères par groupe) depuis la période tardive de la gestation jusqu'au sevrage des petits. Aucun effet délétère sur la progéniture n'a été observé.

Au cours d'une étude sur le pouvoir tératogène du lévobunolol menée chez des lapines blanches New Zealand (12 mères par groupe), des doses de 1, 3 et 10 mg/kg/jour ont été administrées aux animaux du jour 6 au jour 18 de la gestation. La fœtotoxicité a été mise en évidence par une augmentation du nombre de foyers de résorption, plus élevés dans le cas des lapines ayant reçu les doses intermédiaire et élevée que dans celui des lapines du groupe témoin ou ayant reçu la dose faible. Les différences n'étaient significatives ($p < 0,05$) que dans le groupe recevant la dose élevée.

Grossesse

Une fœtotoxicité (mise en évidence par une augmentation du nombre de foyers de résorption) a été observée chez le lapin lorsque les animaux ont reçu des doses de chlorhydrate de lévobunolol équivalant à 200 – 700 fois la dose maximale recommandée pour le traitement du glaucome. Chez le rat par contre, aucun effet fœtotoxique n'a été observé lors d'études semblables dans lesquelles les animaux ont reçu jusqu'à 1800 fois la dose antiglaucomeuse administrée chez l'homme. Les études sur le pouvoir tératogène du lévobunolol menées chez le rat à des doses allant jusqu'à 25 mg/kg/jour (1800 fois la dose maximale recommandée pour le traitement du glaucome chez l'homme) n'ont mis en évidence aucune malformation fœtale. Aucun effet indésirable sur le développement postnatal de la progéniture n'a été observé. D'après l'examen des résultats des études menées chez le rat et de ceux d'études menées avec d'autres bêtabloquants, il semble que le lapin soit une espèce particulièrement sensible. Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez la femme enceinte. **ratio-LEVOBUNOLOL** ne doit être utilisé durant la grossesse que si les bienfaits potentiels justifient les risques pour le fœtus.

Il semble, si l'on compare les résultats des études menées chez le rat et le lapin, que la fœtotoxicité observée chez le lapin soit un effet spécifique de cette espèce, lié au blocage des récepteurs bêta-adrénergiques.

RÉSUMÉ

De nombreuses études précliniques sur la toxicité ont montré que le lévobunolol est exceptionnellement bien toléré, même à des doses dépassant largement le niveau thérapeutique.

RÉFÉRENCES

1. Tang-Liu DDS, Lui S, Neff J., Sandri R. Disposition of levobunolol after an ophthalmic dose in rabbits, *J Pharm Sci* 1987; 76(10):780-783.
2. Woodward DF, Novack GD, Williams LS, Nieves AL and Potter DE. The ocular beta-blocking activity of dihydrolevo Levobunolol. *J Ocular Pharmacol* 1987 3:11-15.
3. Robson RD, Kaplan HR. The cardiovascular pharmacology of levobunolol, a new beta-adrenergic blocking agent. *J. Pharmacol Exp Ther* 1970; 175:156-67.
4. Commarato MA, Giardino EC, Kopia GA, Kaplan HR. Levobunolol and propranolol: further evaluation of oral β -blocking activity in conscious dogs. *Arch Pharmacodyn Ther* 1977; 226:205-13.
5. Rzeszotarski WJ, Gibson RE, Eckelman WC, Reba RC. Cardioselectivity of β -adrenoceptor blocking agents. 1. 1-[(4-Hydroxyphenethyl) amino]-3-(aryloxy)propan-2-ols. *J Med Chem* 1979; 22:735-7.
6. Kaplan HR. Levobunolol. In: Scriabine A, ed. *Pharmacology of antihypertensive drugs*. New York: Raven Press, 1980: 317-23.
7. Kaplan HR, Robson RD. Antiarrhythmic activity of Levobunolol, a new beta-adrenergic blocking agent. *J Pharmacol Exper Ther* 1970; 175:168-77.
8. Winbury MM, Weiss HR, Howe BB. Effects of β -adrenoreceptor blockade and nitroglycerin on myocardia oxygenation. *Eur J Pharmacol* 1971; 16:271-7.
9. Giles RE, Finkel MP. Effects of alprenolol, levobunolol, and propranolol and pulmonary resistance in the anaesthetized dog. *Eur J Pharmacol* 1971; 16:156-63.
10. Chen C, Anderson J, Shakelton M, Attard J. The distribution of levobunolol in the rabbit eye. *J Ocular Pharmacol* 1987; 3(2):149-157.
11. Leinweber FJ, et al. Levobunolol metabolism by dogs; isolation and identification of two acidic metabolites. *J Pharm Sci* 1971(a) Oct; 60 (10):1516-1519.
12. Di Carlo FJ, Leinweber FJ, Szpiech JM, Davidson IWF. Metabolism of R-Levobunolol. *Clin Pharmacol Ther* 1977; 22:858-63.

13. Leinweber FJ, et al. Levobunolol metabolism by cell-free preparations of human liver: Biosynthesis of dihydroLevobunolol. *Xenobiotica* 1972; 2(2): 191-202.
14. Leinweber FJ, Di Carlo FJ. Levobunolol metabolism by human and rat red blood cells and extrahepatic tissues. *J Pharmacol Exp Ther* 1974; 189(1):271-277.
15. Leinweber FJ, Szpiech JM, Di Carlo FJ. R-Levobunolol metabolites in human urine. *Pharmacol* 1978; 16:70-7.
16. Partamian LG, Kass MA, Gordon M. A dose-response study of the effect of levobunolol on ocular hypertension. *Am J Ophthalmol* 1983; 95:229-32.
17. Druzman E, Ober M, Scharrer A, Leopold IH. A clinical evaluation of the effects of topically applied levobunolol and timolol on increased intraocular pressure. *Am J Ophthalmol* 1982; 94:318-27.
18. Yablonski ME, Novack GD, Burke PJ, et al. The effect of levobunolol on aqueous humor dynamics. *Exp Eye Res* 1987; 44:49-54.
19. Levobunolol Study Group. Levobunolol: A beta-adrenoceptor antagonist effective in the long-term treatment of glaucoma. *Ophthalmol* 1985; 92:1271-6.
20. Rakofsky IS, Melamed S, Cohen JS. A comparison of the ocular hypotensive efficacy of once-daily and twice-daily levobunolol treatment. *Ophthalmology* 1989; 96(1):8-11.
21. Wandel T, Charap AD, Lewis RA, Partamian L, Cobb S, Lue JS, Novack GD, Gaster R, Smith J, Duzman E. Glaucoma treatment with once-daily levobunolol. *Am J. Ophthalmol* 1986; 101:298-304.
22. David R, Foerster R, Ober M, Cohen J, Kelley EP, Lue JC, Novack GD. Glaucoma treatment with once-daily levobunolol. *Am J Ophthalmol* 1987; 104:443-444.
23. Rakofsky IS, Lazar M, Almog Y, et al. Once daily levobunolol for glaucoma therapy. *Can J Ophthalmol* 1989; 24(1):2-6.
24. Long D, Zimmerman T, Spaeth G, et al. Minimum concentration of levobunolol required to control intraocular pressure in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Am J Ophthalmol* 1985; 99:18-22.
25. Boozeman FW, Carriker R, Foerster R, Allen RC, Novack GC, Batoosingh AL. Long-term evaluation of 0.25% levobunolol and timolol for therapy for elevated intraocular pressure. *Arch Ophthalmol* 1988 May; 106:614-618.

26. Long DA, Johns GE, Mullen RS, Bowe RG, Alexander D, Epstein DL, Weiss MJ, Masi RJ, Charap AD, Eto CY, Novack GD. Levobunolol and betaxolol. A double-masked controlled comparison of efficacy and safety in patients with elevated intraocular pressure. *Ophthalmol* 1988 Jun; 95(6):735-41.
27. Wandel TA, Fishman JD, Chen KS, Novack GD and Kelley EP. Ocular hypotensive efficacy of 0.25% levobunolol instilled once-daily. *Ophthalmology* 1988; 95:252-254.
28. Silverstone DE, Novack GD, Kelley EP, Chen KS. Prophylactic treatment of intraocular pressure elevations after Neodymium:YAG laser posterior capsulotomies and extracapsular cataract extractions with levobunolol. *Ophthalmol* 1988; 95(6):713-718.
29. West DR, Lischwe TD, Thompson VM, Ide CH. Comparative efficacy of beta-blockers for the prevention of increased intraocular pressure after cataract extraction. *Am J Ophthalmol* 1988; 106:168-173.
30. Wilson TW, Firor WB, Johnson GE, et al. Timolol and propranolol: Bioavailability, plasma concentrations and beta blockade. *Clin Pharmacol Ther* 1982; 32:675-85.
31. Novack GD, Tang-Liu D, Kelley EP, Liu SS, Shen CD, Duzman E. Plasma levobunolol levels following topical administration with reference to systemic side effects. *Ophthalmologica* 1987; 194:194-200.
32. Novack GD. Review: Beta-blockers since timolol *Survey of Ophthalmol* 1987; 31:301-327.