

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

ONGUENT^{Pr} LOTEMAX^{MD}

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

Norme alléguée

Corticostéroïde

Bausch & Lomb Incorporated
Rochester, NY, USA 14609
www.bausch.com

Date de révision :
14 mars 2014

Distribué au Canada par :
Bausch & Lomb Canada Inc.
Vaughan (ON) L4K 4B4
www.bausch.ca

Numéro de contrôle : 163703

Table des matières

PART I: HEALTH PROFESSIONAL INFORMATION.....	3
SOMMAIRE DES RENSEIGNEMENTS SUR LE PRODUIT.....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	3
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	12
SURDOSAGE.....	12
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	12
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	13
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	13
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	13
PART II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	14
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	14
ÉTUDES CLINIQUES	15
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	20
MICROBIOLOGIE.....	26
TOXICOLOGIE	26
RÉFÉRENCES	30
PART III: RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	31

ONGUENT^{Pr} LOTEMAX^{MD}

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

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	Onguent à 0,5 % p/p	Aucun <i>Pour en obtenir la liste complète, veuillez consulter la section « Formes posologiques, composition et conditionnement ».</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

L'onguent Lotemax^{MD} (étabonate de lotéprednol) est un corticostéroïde indiqué pour :

- le traitement de l'inflammation et de la douleur postopératoires après une chirurgie de la cataracte.

Personnes âgées (> 65 ans) :

En général, aucune différence n'a été observée sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité entre les patients âgés et les patients plus jeunes.

Enfants (< 18 ans) :

L'onguent Lotemax^{MD} ne doit pas être utilisé chez les enfants. L'innocuité et l'efficacité de Lotemax^{MD} n'ont pas été établies chez les enfants.

CONTRE-INDICATIONS

- Patients souffrant d'une infection oculaire soupçonnée ou confirmée comme une maladie virale de la cornée et de la conjonctive y compris la kératite épithéliale, l'herpès simplex (kératite dendritique), la vaccine et la varicelle. Patients souffrant d'une infection oculaire non traitée comme une infection mycobactérienne de l'oeil et une maladie fongique des structures oculaires.
- Patients qui sont hypersensibles à ce médicament ou à l'un des ingrédients retrouvés dans la préparation ou l'un des composants du contenant ou à d'autres corticostéroïdes. Pour en obtenir la liste complète, veuillez consulter la section « Formes posologiques, composition et conditionnement » de la monographie du produit.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Destiné à un usage ophtalmique uniquement.

L'onguent Lotemax^{MD} est indiqué pour un traitement à court terme uniquement (jusqu'à 14 jours). L'ordonnance initiale et le renouvellement de l'ordonnance de l'onguent Lotemax^{MD} 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, le patient devrait être réévalué. Si l'onguent Lotemax^{MD} 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 prolongée de corticostéroïdes peut entraîner la formation d'une cataracte et/ou l'apparition du glaucome. L'onguent Lotemax^{MD} ne doit pas être utilisé en cas de glaucome ou de pression intraoculaire élevée à moins d'une nécessité absolue, le cas échéant, une surveillance ophtalmologique étroite doit être effectuée. 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**.

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

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

Carcinogénèse et mutagenèse

Aucune étude à long terme chez les animaux n'a été effectuée pour évaluer le potentiel carcinogène de l'étabonate de lotéprednol. L'étabonate de lotéprednol n'a démontré aucune génotoxicité lors des tests d'Ames *in vitro*, épreuve sur cellules de lymphome murin à gène tk ou test d'aberration chromosomique sur des lymphocytes humains, ou des tests *in vivo* à dose unique sur des micronoyaux de cellules murines. Voir **TOXICOLOGIE**.

Système endocrinien et métabolisme

Les glucocorticoïdes, principalement en cas d'exposition systémique, réduisent l'activité hypoglycémique de l'insuline et des hypoglycémisants oraux de sorte qu'il peut s'avérer nécessaire de modifier la dose des antidiabétiques. À fortes doses, les glucocorticoïdes réduisent aussi la réponse à la somatotrophine. Les doses habituelles de minéralocorticoïdes et certains glucocorticoïdes à doses élevées peuvent causer une hypokaliémie et 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 prothrombopéniques. Les oestrogènes, 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 l'onguent Lotemax^{MD} 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.

Effets neurologiques

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

Ophtalmologie

L'onguent Lotemax^{MD} doit être utilisé pour un traitement temporaire de courte durée. Si l'onguent Lotemax^{MD} est utilisé pendant 10 jours ou plus, une surveillance étroite de la pression intraoculaire s'impose. L'ordonnance initiale et le renouvellement de l'ordonnance de l'onguent Lotemax^{MD} doivent être obtenus auprès d'un médecin prescripteur, 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.

Augmentation de la pression intraoculaire (PIO) :

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. L'onguent Lotemax^{MD} ne doit pas être utilisé en cas de glaucome ou de pression intraoculaire élevée à moins d'une nécessité absolue, le cas échéant, une surveillance ophtalmologique appropriée et étroite (y compris de la pression intraoculaire et de la transparence du cristallin) doit être exercée.

Cataractes :

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

Cicatrisation retardée :

L'utilisation de stéroïdes après une chirurgie de la cataracte peut retarder la cicatrisation et augmenter l'incidence de bulle filtrante. En cas de formation de bulle filtrante, diminuer ou cesser le traitement aux corticostéroïdes. 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.

Infections bactériennes :

L'utilisation prolongée des corticostéroïdes pourrait supprimer la réponse de l'hôte et, ainsi, augmenter le risque d'infections oculaires secondaires. En cas d'affections oculaires purulentes aiguës, les stéroïdes pourraient masquer ou aggraver l'infection existante. Si les signes et symptômes ne s'améliorent pas après deux jours, le patient devra être réévalué.

Infections virales :

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

Infections fongiques :

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.

Port de lentilles cornéennes :

Les patients devraient éviter de porter des lentilles cornéennes lors d'un traitement par l'onguent Lotemax^{MD}.

Produit destiné à un usage ophtalmique topique uniquement :

L'onguent Lotemax^{MD} n'est pas indiqué pour une administration par voie intraoculaire.

Fonction sexuelle/reproduction

Les effets de l'onguent Lotemax^{MD} 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 l'onguent Lotemax^{MD}), 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 l'onguent Lotemax^{MD}. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières – Femmes enceintes.**

Populations particulières

Femmes enceintes :

L'onguent Lotemax^{MD} ne doit pas être utilisé chez les femmes enceintes à moins que les bienfaits potentiels pour la mère l'emportent clairement sur les risques pour l'embryon ou le fœtus. Aucune étude n'a été menée chez les femmes enceintes. Toutefois, les études chez les animaux ont révélé que l'administration orale de doses équivalentes à environ 40 fois la dose clinique de l'onguent Lotemax^{MD} a entraîné une toxicité importante sur la reproduction et le développement. Une toxicité maternelle a été démontrée à des doses inférieures (environ 4 fois la dose clinique de l'onguent Lotemax^{MD}), 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 :

L'onguent Lotemax^{MD} ne doit pas être utilisé chez les femmes qui allaitent à moins que les bienfaits potentiels pour la mère 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 systémique se retrouvent 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 pourrait entraîner une absorption générale suffisante du médicament pour produire des quantités détectables de médicament dans le lait humain.

Enfants (< 18 ans) :

L'onguent Lotemax^{MD} ne doit pas être utilisé chez les enfants. L'innocuité et l'efficacité de Lotemax^{MD} n'ont pas été établies chez les enfants.

Personnes âgées (> 65 ans) :

En général aucune différence n'a été observée 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 l'onguent Lotemax^{MD} est utilisé pendant 10 jours ou plus, une surveillance de la pression intraoculaire s'impose. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Généralités.**

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

Les réactions indésirables 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 tel que l'*herpès simplex* et à une perforation du globe à l'endroit où il y a amincissement de la cornée ou de la sclérotique.

Dans deux études cliniques portant sur l'onguent Lotemax^{MD}, 405 patients ont reçu l'onguent Lotemax^{MD} pendant environ 14 jours et 400 patients ont reçu un placebo pendant environ 9 jours – période plus courte en raison du besoin de recourir au médicament de secours à la suite d'une

chirurgie de la cataracte. Les réactions indésirables liées à l'onguent Lotemax^{MD} ont été généralement faibles à modérées, non graves, et n'ont pas nécessité une interruption de la poursuite de la participation des patients aux études. La réaction oculaire la plus fréquemment signalée liée au traitement a été l'inflammation de la chambre antérieure : 10,1 % (41/405), comparativement à 19,5 % (78/400) chez les patients traités par placebo.

L'incidence de tous les événements parmi le groupe recevant l'onguent Lotemax^{MD} a été semblable ou inférieure à celle du groupe témoin recevant le placebo. Des cas d'hyperémie conjonctivale et de vision trouble ont été signalés comme étant reliés au traitement par l'onguent Lotemax^{MD}, dans des proportions de 1,7 % et 1,5 %. Des cas de douleur oculaire, d'hyperémie ciliaire, de photophobie et d'uvéïte ont été rapportés comme étant reliés chez 0,7 % des patients. L'événement non oculaire le plus fréquemment signalé et relié au traitement a été la céphalée, dans une proportion de 0,5 % chez les patients recevant l'onguent Lotemax^{MD}.

Réactions indésirables signalées dans les études cliniques

Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des réactions indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les réactions indésirables 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 3 ont été menées pour évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'onguent Lotemax^{MD} pour le traitement de l'inflammation à la suite d'une chirurgie de la cataracte avec implantation d'une lentille intraoculaire (LIO).¹ Les deux études étaient multicentriques, randomisées, à double insu contrôlées par placebo et à groupes parallèles. Des patients ayant un score combiné de concentration de cellules inflammatoires et de protéines dans la chambre antérieure de ≥ 3 (échelle de 0 à 4, respectivement) ont été admis à l'étude A (N = 400) ou à l'étude B (N = 405). Les patients ayant subi une chirurgie intraoculaire ou une chirurgie oculaire au laser au cours des trois derniers mois ainsi que ceux qui présentaient une pression intraoculaire de ≥ 21 mm Hg ou une maladie oculaire grave/sérieuse ou toute autre maladie instable, étaient exclus des études. Au cours de ces études, 405 patients ont été exposés à l'onguent Lotemax^{MD}, quatre fois par jour pendant une période allant jusqu'à 14 jours.

L'incidence d'événements oculaires au cours des études de phase 3 est décrite dans le tableau ci-dessous; un grand nombre de ces événements ont été probablement la conséquence de l'intervention chirurgicale.

Tableau 1: Événements oculaires chez ≥ 1 % des yeux à l'étude, groupe de traitement par l'onguent Lotemax^{MD}, analyses intégrées – population soumise à l'évaluation de l'innocuité

	Onguent Lotemax^{MD} (N = 405)	Placebo (N = 400)
Nombre de patients présentant au moins 1 RD	191 (47,2 %)	312 (78,0 %)
CLASSE DE SYSTÈMES D'ORGANES Terme privilégié (TP)		
MALADIES OCULAIRES	189 (46,7 %)	312 (78,0 %)
Inflammation de la chambre antérieure	110 (27,2 %)	200 (50,0 %)
Photophobie	22 (5,4 %)	31 (7,8 %)
Cédème cornéen	18 (4,4 %)	23 (5,8 %)
Hyperémie conjonctivale	16 (4,0 %)	30 (7,5 %)
Douleur oculaire	15 (3,7 %)	43 (10,8 %)
Iritis	15 (3,7 %)	31 (7,8 %)
Hyperémie ciliaire	10 (2,5 %)	23 (5,8 %)
Cellules inflammatoires dans la chambre antérieure	10 (2,5 %)	16 (4,0 %)
Sécrétion lacrymale accrue	8 (2,0 %)	19 (4,8 %)
Vision trouble	7 (1,7 %)	7 (1,5 %)
Prurit oculaire	6 (1,5 %)	19 (4,8 %)
Concentration accrue de protéines dans la chambre antérieure	6 (1,5 %)	14 (3,5 %)
Sensation de corps étranger dans l'œil	6 (1,5 %)	10 (2,5 %)
Hyperémie oculaire	5 (1,2 %)	11 (2,8 %)
Acuité visuelle réduite	5 (1,2 %)	10 (2,5 %)
Uvéite	4 (1,0 %)	11 (2,8 %)
EXPLORATIONS	6 (1,5 %)	11 (2,8 %)
Augmentation de la pression intraoculaire	5 (1,2 %)	10 (2,5 %)

Le protocole stipulait la consignation d'un cas d'inflammation de la chambre antérieure (ICA) avant l'amorce du traitement de secours.

Le seul événement indésirable non oculaire signalé à un taux d'au moins 1 % a été la céphalée qui est survenue dans une proportion de 1,5 % et 1,3 %, respectivement, chez les patients recevant l'onguent Lotemax^{MD} et ceux du groupe placebo.

Cinq événements indésirables graves ont été signalés chez 4 patients recevant l'onguent Lotemax^{MD}; les événements non oculaires (4) ont été considérés être non reliés au médicament à l'étude et l'événement oculaire (1) (c.à-d. un œdème maculaire modéré) a été considéré être possiblement relié au médicament. Chez le groupe du placebo, 9 événements indésirables graves ont été signalés pour 8 patients; 4 d'entre eux étaient oculaires [c.à-d. un œdème cystoïde léger (3) et une endophtalmite(1)]. Un cas d'œdème maculaire cystoïde a été considéré être possiblement relié au médicament tandis que tous les autres ont été considérés être non reliés au médicament à l'étude.

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 3.

Au cours des études de phase 3, des augmentations de la pression oculaire de 5 à 9 mm Hg ont été observées chez 29 patients du groupe recevant l'onguent Lotemax^{MD} et chez 33 patients recevant le placebo (voir tableau ci-dessous). Quatre patients, 3 du groupe recevant l'onguent Lotemax^{MD} et 1 du groupe recevant le placebo, ont affiché un changement de PIO de ≥ 10 mm Hg par rapport aux valeurs initiales dont une PIO maximale de 32 mm Hg par rapport à la valeur initiale pour un patient recevant l'onguent Lotemax^{MD} lors de la 6^e visite (jour 15 après la chirurgie).

Tableau 2 : Incidence des augmentations de la pression intraoculaire par rapport aux valeurs initiales
(nombre de patients et pourcentages)

	Visite 4 Jour 3 n (%)	Visite 5 Jour 8 n (%)	Visite 6 Jour 15 n (%)	Visite 7 Jour 18 n (%)	Toute visite n (%)
Étude de base A	N = 396	N = 320	N = 273	N = 212	N = 398
≥ 10 mm Hg					
Onguent EL	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Placebo	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (1,5 %)	1 (0,5 %)
De 5 à 9 mm Hg					
Onguent EL	3 (1,5 %)	8 (4,3 %)	5 (2,8 %)	5 (3,4 %)	15 (7,5 %)
Placebo	4 (2,0 %)	5 (3,7 %)	4 (4,3 %)	2 (3,0 %)	12 (6,1 %)
Étude de base B	N = 401	N = 309	N = 257	N = 215	N = 402
≥ 10 mm Hg					
Onguent EL	1 (0,5 %)	0 (0 %)	2 (1,2 %)	1 (0,7 %)	3 (1,5 %)
Placebo	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
De 5 à 9 mm Hg					
Onguent EL	4 (2,0 %)	9 (5,0 %)	8 (4,7 %)	5 (3,4 %)	14 (6,9 %)
Placebo	7 (3,5 %)	7 (5,4 %)	7 (8,0 %)	8 (11,8 %)	21 (10,6 %)

Réactions indésirables du médicament moins courantes lors des études cliniques (<1 %)

Troubles oculaires : sécheresse oculaire, irritation oculaire, écoulement oculaire, œdème maculaire cystoïde.

Troubles du système immunitaire : dermatite de contact.

Observations hématologiques et chimiques cliniques

Sans objet.

Réactions indésirables signalées lors des études aléatoires contrôlées de phase 3 portant sur l'étabonate de lotéprednol en suspension à 0,5 %

Dans le cadre de sept études cliniques d'une durée variant de 14 à 42 jours, 746 patients ont reçu la suspension ophtalmique d'étabonate de lotéprednol (EL) à 0,5 % sous forme de gouttes oculaires topiques. La majorité des événements ont été moins fréquents ou de fréquences semblables entre le groupe recevant l'EL en suspension et le groupe témoin. L'événement oculaire le plus fréquemment signalé chez le groupe traité par l'EL en suspension par rapport au groupe du placebo était l'augmentation de la pression intraoculaire : 12,7 % chez les patients recevant l'EL en suspension, comparativement à 6,1 % chez le groupe placebo.

Les réactions indésirables survenues chez 5-15 % des patients traités par l'étabonate de lotéprednol (EL) en suspension à 0,5 % lors des études cliniques étaient, notamment : la vision anormale/trouble, les démangeaisons, l'augmentation de la PIO, l'épiphora, l'injection, la gêne oculaire, la photophobie, l'écoulement oculaire, la sensation d'un corps étranger.

Les réactions indésirables non oculaires survenues chez moins de 15 % des patients recevant l'étabonate de lotéprednol en suspension à 0,5 % comprenaient : la céphalée, la rhinite et la pharyngite.

Réactions indésirables du médicament dans le cadre de la pharmacovigilance

Depuis le lancement de l'onguent Lotemax^{MD}, plus de 306,000 unités ont été expédiées à travers les États-Unis entre le 15 avril 2011 et juillet 2012. Dans l'ensemble, aucune réaction indésirable grave n'a été signalée.

Dans le cadre de plus d'une décennie de pharmacovigilance pour les produits d'étabonate de lotéprednol (EL) en suspension (0,5 %, 0,2 % et une combinaison de 0,5 % avec de la tobramycine à 0,3 %), plus de 38 millions d'unités ont été expédiées à l'échelle mondiale d'avril 1998 à juillet 2012. Dans l'ensemble, 37 cas de réactions indésirables qualifiées de graves ont été signalés, dont 22 étaient imprévus et 15 étaient prévus (anomalie du champ visuel, pression intraoculaire élevée, maladie cornéenne, glaucome, cataracte, kératite herpétique, infection cornéenne, anomalie de l'épithélium cornéen, kératite ulcéraire, perforation de la cornée, uvéite, hypertension oculaire). Les réactions indésirables graves incluent les maladies cornéennes graves, la décompensation cornéenne, la cicatrice cornéenne, l'endophtalmie, le syndrome toxique du segment antérieur, l'occlusion veineuse rétinienne et l'œdème maculaire, l'inflammation de la chambre antérieure, l'atrophie du globe et le colobome de l'iris, la baisse d'acuité visuelle la toxicité oculaire et la toxicité à divers agents, les brûlures chimiques de l'œil, les blessures oculaires, l'hypersensibilité, la réjection du transplant, l'infection staphylococcique, l'hypertension, la fibrillation ventriculaire, le bloc atrio-ventriculaire et la bradycardie, la baisse de glycémie, la céphalée, la perte soudaine de l'ouïe, l'avortement spontané, l'oppression de la gorge, la paranoïa, l'insomnie, la tentative/l'idéation de suicide, le pneumothorax et la paralysie du VII^e nerf.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

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

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 petite quantité (filet d'environ 1 cm/0,5 po) dans le ou les sacs conjonctivaux, quatre fois par jour, à compter de 24 heures après la chirurgie et continuer ainsi pendant les 2 premières semaines de la période postopératoire.

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. Ne pas doubler la dose.

Administration

L'onguent Lotemax^{MD} doit être conservé entre 15 – 25 °C (59 – 77 °F).

Ne pas utiliser si la collerette d'inviolabilité au bas du capuchon est visible.

Il faut aviser les patients de ne pas laisser l'embout du tube toucher les paupières ou les surfaces avoisinantes.

Remettre le capuchon en place après chaque utilisation.

Il faut aviser les patients de se laver les mains avant d'utiliser l'onguent Lotemax^{MD}.

Il faut aussi aviser les patients de ne pas porter de lentilles cornéennes pendant toute la durée du traitement.

Si la douleur, la rougeur, les démangeaisons ou l'inflammation s'aggravent, il faut aviser les patients de consulter un médecin.

SURDOSAGE

Selon les données post-commercialisation recueillies jusqu'en juillet 2012 sur l'étabonate de lotéprednol en tant que substance active, aucun cas de surdosage n'a été signalé.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Les corticostéroïdes provoquent de nombreux effets anti-inflammatoires potentiels.

Il n'existe aucun mode d'action généralement accepté pour les corticostéroïdes oculaires. On croit qu'ils agissent par induction des lipocortines; les protéines inhibitrices de la phospholipase A2. L'inhibition de la phospholipase A2 empêche les phospholipides membranaires de libérer l'acide arachidonique, ce qui prévient la biosynthèse subséquente de puissants médiateurs de l'inflammation comme les prostaglandines et les leucotriènes.

Les corticostéroïdes peuvent produire une augmentation de la pression intraoculaire, retarder la cicatrisation à la suite d'une chirurgie, accroître la possibilité de formation d'une cataracte sous-capsulaire postérieure et accroître la vulnérabilité aux infections postérieures.

Pharmacodynamie

Les corticostéroïdes inhibent la réponse inflammatoire provoquée par divers agents; ils retardent ou ralentissent probablement la guérison. Ils inhibent l'oedème, 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

L'exposition systémique à l'étabonate de lotéprednol à la suite de l'administration de l'onguent Lotemax^{MD} dans l'œil n'a pas été étudiée chez l'humain. Cependant, les résultats d'une étude de biodisponibilité menée auprès de patients volontaires sains à l'aide de Lotemax^{MD} en suspension 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. 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 oeil de 10 patients, 8 fois par jour pendant 2 jours ou 4 fois par jour pendant 42 jours.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver entre 15 et 25 °C (59 et 77 °F) jusqu'à 14 jours après l'ouverture initiale.

GARDER HORS DE LA PORTÉE DES ENFANTS.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il n'y a aucune instruction particulière de manipulation pour l'onguent Lotemax^{MD}.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

L'onguent Lotemax[®] (étabonate de lotéprednol à 0,5 % p/p (5mg/g)) est un onguent stérile disponible dans un tube d'étain doté d'un capuchon de polypropylène rose dans le format suivant : 3,5 grammes.

Les ingrédients non médicinaux sont les suivants : huile minérale et petrolatum blanc.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

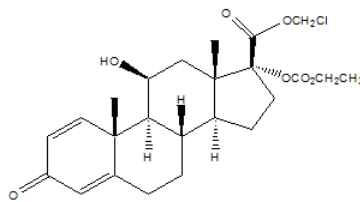
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : étabonate de lotéprednol

Nom chimique : chlorométhyl 17 α -[(éthoxycarbonyloxy)-11 β -hydroxy-3-oxoandrosta-1,4-diène-17 β -carboxylate

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₄H₃₁ClO₇ Masse moléculaire : 466,96

Formule structurelle :



Propriétés physicochimiques : L'étabonate de lotéprednol (EL) est une poudre cristalline de couleur blanche à blanc cassé. L'EL est un corticostéroïde et un analogue de la prednisolone.

ÉTUDES CLINIQUES

Le programme de développement clinique de l'onguent Lotemax^{MD} (onguent EL) a englobé deux études multi-centriques, randomisées, à double insu, avec groupes parallèles portant sur l'innocuité et l'efficacité du produit. L'objectif primaire de ces études cliniques était de comparer l'innocuité et l'efficacité de l'onguent EL à son placebo dans le traitement de l'inflammation et de la douleur à la suite d'une chirurgie de la cataracte¹.

Caractéristiques démographiques et modèle des études

La population des deux études se composait de 805 adultes (âgée de 21 à 94 ans) ayant subi une chirurgie de routine, non compliquée, de la cataracte. Pour être admissible à la randomisation, chaque sujet devait présenter un score combiné de concentration de cellules inflammatoires et de protéines dans la chambre antérieure (chacune évaluée selon une échelle de 0 à 4) d'au moins 3 le jour 1 suivant l'opération (visite 3). Le score combiné de concentration de cellules inflammatoires et de protéines dans la chambre antérieure a été aussi identifié à une réaction dans la chambre antérieure (RCA) dans le protocole de l'étude. Voir le tableau 3.

Les sujets éventuels exclus de l'étude ont été ceux qui présentaient une PIO élevée (≥ 21 mm Hg), un glaucome non contrôlé ou qui étaient traités pour un glaucome dans l'œil à l'étude. Les sujets exclus sont ceux qui pouvaient nécessiter un traitement oculaire concomitant (dans l'un ou l'autre œil) à l'aide de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), de stabilisateurs des mastocytes, d'antihistaminiques ou de décongestionnants au cours des 18 jours suivant la chirurgie de la cataracte ou qui avaient utilisé l'un de ces médicaments au cours des 2 jours précédant la chirurgie (les AINS peropératoires pour mydriase étaient autorisés). Les sujets qui avaient de potentiel de nécessiter un traitement aux corticostéroïdes systémiques ou oculaires (dans l'un ou l'autre œil) au cours des 18 jours suivant la chirurgie de la cataracte ou ceux qui avaient utilisés tout corticostéroïde systémique ou oculaire dans les 14 jours précédant la chirurgie de la cataracte ont également été exclus.

Tableau 3 – Sommaire des caractéristiques démographiques des populations étudiées

N° de l'étude	Modèle de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude (n = nombre) Admis/Ayant terminé l'étude	Âge moyen (Plage)	Sexe
Étude A	Répartition aléatoire, double insu, contrôlée par placebo, avec groupe parallèle Les sujets admis présentaient un score combiné de ≥ 3 pour la réaction dans la chambre antérieure (RCA) le jour 1 après l'opération	Onguent EL à 0,5 %, placebo Filet d'un demi-pouce dans l'œil à l'étude QID à intervalles d'environ 4 heures pendant 14 jours	EL : 201/200 PL : 199/193	70 ans (21 – 94)	163 M 237 F

Étude B	Répartition aléatoire, double insu, contrôlée par placebo, avec groupe parallèle Les sujets admis présentaient un score combiné de ≥ 3 pour la réaction dans la chambre antérieure (RCA) le jour 1 après l'opération	Onguent EL à 0,5 %, placebo Filet d'un demi-pouce dans l'œil à l'étude QID à intervalles d'environ 4 heures pendant 14 jours	LE : 203/200 PL : 202/200	70 ans (38 – 90)	175 M 230 F
---------	--	--	----------------------------------	-------------------------	--------------------

La durée des études a été d'environ 4 semaines à compter de la présélection jusqu'à la dernière visite. Les sujets répartis de façon aléatoire s'administraient eux-mêmes un filet d'environ ½ po (1,3 cm) du médicament à l'étude dans le sac conjonctival inférieur de l'œil à l'étude, QID, à intervalles d'environ 4 heures. Le traitement dans le cadre de l'étude a duré environ 14 jours.

Les paramètres primaires d'évaluation de l'efficacité, par ordre hiérarchique, pour chaque étude étaient la proportion de sujets présentant une résolution complète des concentrations des cellules inflammatoires et des protéines dans la chambre antérieure au jour 8 suivant l'opération (visite 5), suivi de la proportion de sujets présentant un score 0 (aucune douleur) au jour 8 suivant l'opération (visite 5). Les paramètres secondaires d'évaluation de l'efficacité étaient la proportion de sujets présentant une résolution complète des concentrations des cellules inflammatoires et des protéines dans la chambre antérieure (scores combinés et séparés) à chaque visite et le changement par rapport aux valeurs de départ des cellules inflammatoires et des protéines présentes dans la chambre antérieure, à chacune des visites de suivi. Les paramètres d'innocuité englobaient l'incidence de réactions indésirables (RD), le changement de la pression intraoculaire et les signes oculaires. Les symptômes oculaires étaient également considérés être un paramètre d'évaluation de la tolérabilité.

La réussite du traitement dans le cadre de chaque étude était définie comme suit : résolution complète des concentrations de cellules inflammatoires et des protéines au jour 8 suivant l'opération (visite 5) et après environ 7 jours de posologie QID. Pour être admis aux études, les sujets devaient présenter un score combiné de concentration de cellules inflammatoires et de protéines dans la chambre antérieure d'au moins 3 (chaque score mesuré sur une échelle de 0 à 4) au jour 1 suivant l'opération. Tout score de concentration de cellules inflammatoires et de protéines supérieur à 0 au jour 8 était considéré comme étant un échec du traitement. Les sujets pour qui des données manquaient au jour 8 suivant l'opération (visite 5) ou ceux qui ont dû recourir au médicament de secours avant la visite 5 étaient aussi considérés être des échecs. La réussite et l'échec du traitement pour le soulagement de la douleur oculaire post-opératoire étaient définis de façon semblable. La douleur était évaluée sur une échelle de 0 à 5, et aucune valeur minimum de douleur au départ n'était requise pour l'inclusion à l'analyse. La réussite du traitement stipulait qu'un sujet devait présenter un score de 0 (aucune douleur) au jour 8 suivant l'opération (visite 5) et toute valeur positive, toute donnée manquante et tout recours au médicament de secours étaient considérés être un échec dans le traitement de la douleur.

Résultats des études

Tableau 4 : Analyse d'efficacité primaire, par étude – Population à l'étude

	Étude A			Étude B		
	Onguent EL (N = 201)	Placebo (N = 199)	Écart (IC 95 %) ^b / Valeur p ^c	Onguent LE (N = 203)	Placebo (N = 202)	Écart (IC 95 % CI) ^b / Valeur p ^c
Résolution complète des concentrations de cellules inflammatoires et des protéines dans la chambre antérieure à la visite 5 (jour 8 suivant l'opération) ^a						
Oui	48 (23,9 %)	27 (13,6 %)	10,3 %	64 (31,5 %)	23 (11,4 %)	20,1 %
Non	153 (76,1 %)	172 (86,4 %)	(2,2 %, 18,4 %)	139 (68,5 %)	179 (88,6 %)	(11,9 %, 28,4 %)
Sujets n'ayant pas eu recours au médicament de secours	139	109	0,0082/0,0022	114	108	< 0,0001/ < 0 0001
Sujets ayant eu recours au médicament de secours	12	59		23	70	
Sujets avec données manquantes	2	4		2	1	
Score 0 (aucune) douleur à la visite 5 (jour 8 suivant l'opération) ^a						
Oui	156 (77,6 %)	90 (45,2 %)	32,4 %	149 (73,4 %)	83 (41,1 %)	32.3%
Non	45 (22,4 %)	109 (54,8 %)	(22,9 %, 41,9 %)	54 (26,6 %)	119 (58,9 %)	(22,7 %, 41,9 %)
Sujets n'ayant pas eu recours au médicament de secours	31	46	< 0,0001/ < 0,0001	29	48	< 0,0001/ < 0,0001
Sujets ayant eu recours au médicament de secours	12	59		23	70	
Sujets avec données manquantes	2	4		2	1	

^a Les sujets pour qui il manquait des données et ceux ayant eu recours au médicament de secours avant la visite 5 tombaient sous le résultat «Non».

^b Écart des pourcentages; intervalle de confiance (IC) de 95 % fondée sur les approximations normales d'absence de symptômes.

^c Valeurs P tirées de la valeur chi carré de Pearson/test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) de contrôle du site et la valeur Pearson était le résultat primaire. Le score 0 (aucune) douleur était testé uniquement si la résolution complète des concentrations de cellules inflammatoires et des protéines était significative (à 0,05 de la valeur chi-carré de Pearson).

Dans les deux études, l'onguent Lotemax^{MD} a obtenu une incidence statistiquement plus élevée de résolution des concentrations de cellules inflammatoires et des protéines au jour 8 suivant l'opération (24-32 % c. 11-14 %); il a aussi obtenu une incidence statistiquement plus élevée de sujets sans aucune douleur au jour 8 suivant l'opération (73-78 % c. 41-45 %).

On a également procédé à une analyse intégrée des données d'efficacité recueillies des deux études.

Les paramètres primaires d'efficacité de ces études étaient identiques et les données d'efficacité tirées de l'analyse intégrée ont confirmé les résultats de chacune des 2 études de base. L'onguent Lotemax^{MD} était supérieur au placebo pour le traitement de l'inflammation post-opératoire, tel qu'il a été déterminé par la résolution complète des concentrations de cellules inflammatoires et des

protéines au jour 8 suivant l'opération (visite 5). De plus, l'onguent Lotemax^{MD} a été supérieur au placebo pour le traitement de la douleur, tel qu'il a été déterminé par le score 0 (aucune) douleur au jour 8 suivant l'opération. Les deux tests des paramètres d'efficacité primaires ont démontré le succès du traitement dans la population retenue au début de l'étude (ITT) que celle traitée selon le protocole (PP) au jour 8 suivant l'opération (visite 5) (les sujets chez qui il manquait des données et les sujets ayant eu recours au médicament de secours ont été considérés être des échecs du traitement).

Tableau 5 – Analyse d'efficacité primaire, population retenue au début de l'étude (ITT) intégrée

	Onguent LE (N = 404)	Placebo (N = 401)	Écart (IC 95 % CI)^{b/} Valeur p^c
Résolution complète des concentrations de cellules inflammatoires et des protéines dans la chambre antérieure à la visite 5 (jour 8 suivant l'opération)^a			
Oui	112 (27,7 %)	50 (12,5 %)	15,3 %
Non	292 (72,3 %)	351 (87,5 %)	(9,6 %, 20,9 %)
Sujets n'ayant pas eu recours au médicament de secours	253	217	<0,0001/<0,0001
Sujets ayant eu recours au médicament de secours	35	129	
Sujets avec données manquantes	4	5	
Score 0 (aucune) douleur à la visite 5 (jour 8 suivant l'opération)^a			
Oui	305 (75,5 %)	173 (43,1 %)	32,4 %
Non	99 (24,5 %)	228 (56,9 %)	(25,7 %, 39,0 %)
Sujets n'ayant pas eu recours au médicament de secours	60	94	<0,0001/<0,0001
Sujets ayant eu recours au médicament de secours	35	129	
Sujets avec données manquantes	4	5	

^a Les sujets pour qui il manquait des données et ceux ayant eu recours au médicament de secours avant le jour 8 suivant l'opération (visite 5) tombaient sous le résultat «Non».

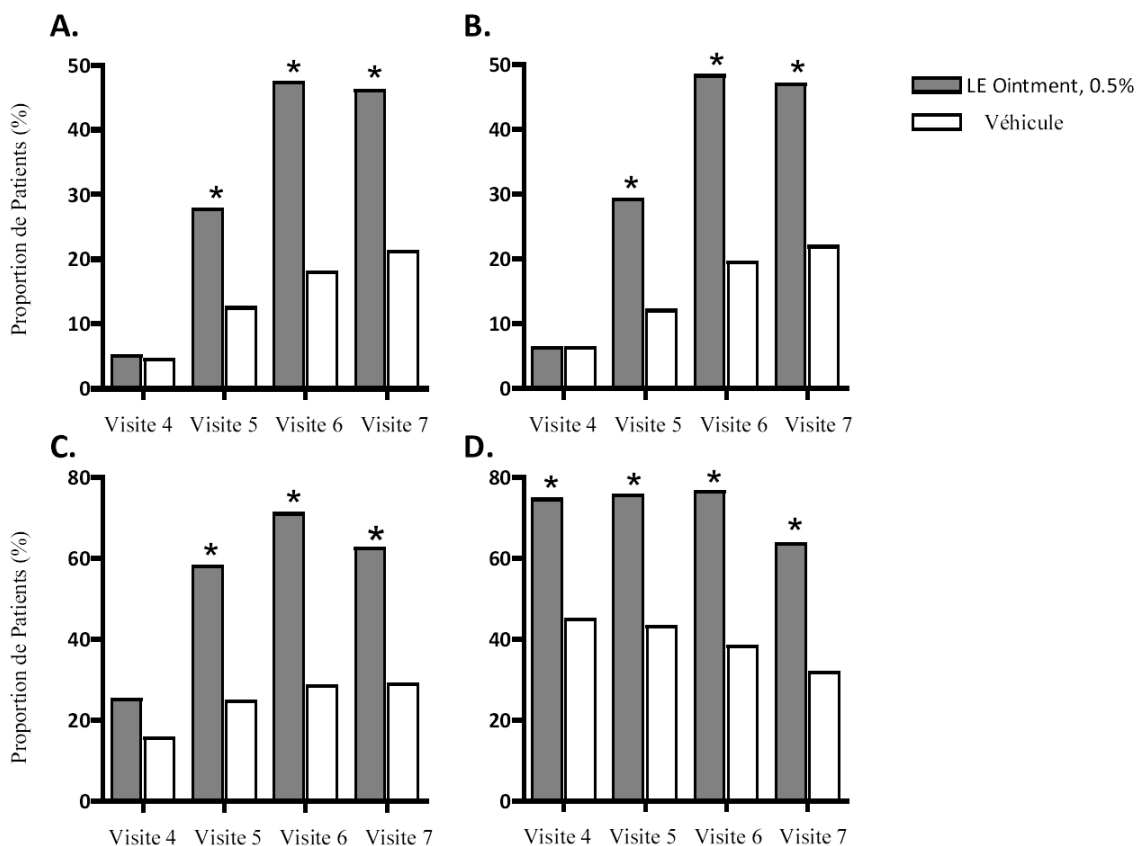
^b Écart des pourcentages; intervalle de confiance (IC) de 95 % fondée sur les approximations normales d'absence de symptômes.

^c Valeurs P tirées de la valeur chi carré de Pearson/test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) de contrôle du site et la valeur Pearson était le résultat primaire. Le score 0 (aucune) douleur était testé uniquement si la résolution complète des concentrations de cellules inflammatoires et des protéines était significative (à 0,05 de la valeur chi-carré de Pearson).

Les résultats des évaluations des paramètres secondaires concordent avec les évaluations des paramètres primaires. Un nombre significativement supérieur de patients ayant reçu de façon aléatoire l'onguent Lotemax^{MD} comparativement à ceux ayant reçu de façon aléatoire le placebo présentaient une résolution complète des concentrations de cellules inflammatoires et de protéines dans la chambre antérieure aux jours 8-18 suivant l'opération (visites 5-7); et de l'inflammation de la chambre antérieure ainsi qu'aucune (0) douleur au jours 3-18 suivant l'opération (visites 4-7) (Figure 1). La gravité moyenne (SD) de l'inflammation de la chambre antérieure au début de l'étude était de 3,7 (0,75) et de 3,7 (0,82), respectivement, pour le groupe traité par l'onguent Lotemax^{MD} et celui recevant le placebo. Le changement moyen par rapport aux valeurs de départ sur le plan de l'inflammation de la chambre antérieure a affiché une amélioration dans les deux groupes, soit un changement moyen (SD) de -1,1 (1,14), -2,2 (1,41), -2,6 (1,48) et -2,6 (1,52), pour le groupe traité

par l'onguent EL, et un changement moyen de -0,5 (1,45), -0,7 (1,81), -1,0 (1,95) et -1,1 (1,98) pour le groupe ayant reçu le placebo, aux jours 3-18 suivant l'opération (visites 4-7), respectivement. Les changements moyens ont été constamment et significativement inférieurs pour le groupe traité par l'onguent Lotemax^{MD} à chacune de ces visites ($P < 0,0001$).

Figure 1 – Proportion de patients présentant une résolution complète de l'inflammation de la chambre antérieure : A), résolution complète des cellules de la chambre antérieure; B), résolution complète de l'érythème de la chambre antérieure; C), et aucune (score 0) douleur; D) à chaque visite de l'étude.



Remarques : Visite 4 = jour 3 suivant l'opération (± 1 jour); visite 5 = jour 8 suivant l'opération (± 1 jour); visite 6 = jour 15 suivant l'opération (± 1 jour); visite 7 = jour 18 suivant l'opération (± 1 jour). * $P < 0,0001$

On a déterminé la tolérabilité des médicaments à l'étude à partir de l'évaluation des symptômes oculaires, au départ et à chaque visite. Au départ, lors du jour 1 suivant l'opération (visite 3), moins de 5 % des sujets présentaient des symptômes d'écoulement, de sécheresse ou de démangeaisons oculaires. La proportion de sujets présentant ces symptômes et des changements par rapport aux valeurs de départ aux jours 3-18 suivant l'opération (visites 4-7) était semblable entre les deux groupes de traitement, à l'exception de l'écoulement oculaire au jour 18 suivant l'opération (visite 7) pour lequel le résultat favorisait le groupe placebo (4,8 % c. 0,7 %; $P = 0,0306$), et la sécheresse oculaire au jour 8 suivant l'opération (visite 5) pour laquelle le résultat favorisait l'onguent Lotemax^{MD} (13,7 % c. 20,6 %, $P = 0,0213$). Parmi les sujets ayant eu un écoulement oculaire au jour 18 suivant l'opération (visite 7), tous ont eu un écoulement était léger, et tous sauf un avaient

présenté soit un écoulement oculaire qui s'était résorbé antérieurement et signalé de nouveau ou un écoulement signalé pour la première fois au jour 18 suivant l'opération (visite 7). Les proportions de patients du groupe de traitement par l'onguent Lotemax^{MD} et celui du placebo présentant une douleur oculaire, une photophobie ou un larmoiement au départ étaient de 44,1 % c. 46,6 %, de 57,9 % c. 55,9 %, et de 37,1 % c. 35,7 %, respectivement. Un moins grand nombre de sujets du groupe recevant l'onguent Lotemax^{MD} par rapport à ceux du groupe placebo a signalé une douleur au jour 3 suivant l'opération (visite 4) (24,9 % c. 54,5 %) et au jour 8 suivant l'opération (visite 5) (16,4 % c. 35,2 %), et la douleur oculaire s'est soit améliorée ou soit est restée inchangée par rapport aux valeurs de départ chez 92,0 % des sujets par rapport à 66,2 % d'entre-eux, respectivement, au jour 3 suivant l'opération (visite 4) et chez 91,0 % des sujets c. 78,7 % d'entre eux, respectivement, au jour 8 suivant l'opération (visite 5) ($P < 0,0001$ pour tous). De même, il y avait quelques patients dans le groupe Lotemax comparé au groupe placebo ayant présenté une photophobie au jour 3 suivant l'opération (visite 4) (45,6 % c. 64,9 %) et au jour 8 suivant l'opération (visite 5) (40,0 % c. 58,8 %) et un larmoiement au jour 3 suivant l'opération (visite 4) (22,9 % c. 34,6 %) et au jour 8 suivant l'opération (visite 5) (16,4 % c. 25,1 %), ($P < 0,01$ pour tous). La photophobie s'est soit améliorée ou n'a pas changé par rapport aux valeurs de départ chez 88,5 % des sujets par rapport à 70,7 % d'entre eux au jour 3 suivant l'opération (visite 4) et chez 86,3 % des sujets par rapport à 71,2 % d'entre eux au jour 8 suivant l'opération (visite 5) ($P < 0,0001$ pour les deux), tandis que le larmoiement s'est amélioré ou n'a pas changé par rapport aux valeurs de départ chez 91,8 % des sujets par rapport à 82,8 % d'entre eux au jour 3 suivant l'opération (visite 4) ($P = 0,003$) et chez 92,1 % des sujets par rapport à 89,9 % d'entre eux au jour 8 suivant l'opération (visite 5) ($P = 0,0287$) pour le groupe recevant l'onguent Lotemax^{MD} et celui du placebo, respectivement. Au jour 15 suivant l'opération (visite 6), on a observé une différence significative dans la proportion des yeux avec photophobie stable ou améliorée (90,8 % c. 84,2 %, respectivement, $P = 0,0157$), mais aucune différence dans la présence de photophobie. Au jour 15 suivant l'opération (visite 6), le taux de larmoiement était significativement inférieur chez le groupe recevant l'onguent Lotemax^{MD} lors du contrôle du centre d'étude ($P = 0,1216/0,0482$; Pearson/Cochran-Mantel-Haenszel).

Un moins grand nombre de sujets du groupe recevant l'onguent Lotemax^{MD} a eu recours au médicament de secours par rapport à ceux du groupe placebo (27,7 % c. 63,8 %) et quelques-uns ont eu une réaction oculaire indésirables (47,2 % c. 78,0 %; $P < 0,0001$) pendant le traitement avec le médicament à l'étude. Les réactions oculaires indésirables les plus fréquentes associées à l'onguent Lotemax^{MD} ont été l'inflammation de la chambre antérieure, la photophobie, l'œdème cornéen, l'hyperémie conjonctivale, la douleur oculaire et l'iritis. La pression intraoculaire (PIO) moyenne a diminué dans les deux groupes de traitement. Quatre patients ont présenté une augmentation de la pression intraoculaire de ≥ 10 mm Hg (3 pour l'onguent EL; 1 pour le placebo) avant le recours au médicament de secours. Les résultats sur les plans de l'acuité visuelle et de l'ophtalmoscopie avec pupille dilatée ont été semblables pour les deux groupes à l'exception de l'acuité visuelle aux jours 8 et 15 suivant l'opération (visites 5 et 6), résultats qui ont favorisé l'onguent Lotemax^{MD}. **Voir Réactions indésirables du médicament lors des études cliniques**

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Les résultats des études de liaison compétitives indiquent que l'étabonate de lotéprednol (EL) a une affinité de liaison pour les récepteurs glucocorticoïdes (de type II) qui est 4.3 fois supérieure que celle de la dexaméthasone et que l'étabonate de lotéprednol se lie compétitivement à la globuline liant les

corticoïdes, les transcortines. Contrairement à l'étabonate de lotéprednol, ses métabolites PJ-90 et PJ-91 ne lient pas les récepteurs 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'uvéïte 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'uvéïte 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'uvéïte 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'oedème 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 oeil) 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^e 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 %).

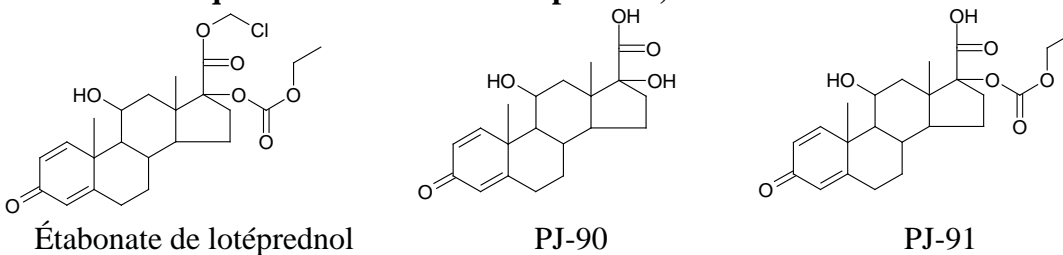
Pression intraoculaire : L'administration oculaire topique d'EL (0,1 %, 1 dose par heure pendant 7 heures pendant deux journées consécutives) à des lapins normo-tendus n'a pas entraîné d'augmentation prolongée de la pression intraoculaire au cours de l'intervalle de 55 heures ayant suivi la première 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 et systémiques d'EL et de ses métabolites, PJ-91 et PJ-90, ont été évaluées chez des lapins Fauve de Bourgogne présentant une inflammation cornéenne provoquée par de l'huile de girofle à la suite d'une administration oculaire topique unique d'onguent Lotemax^{MD}. Des niveaux quantifiables d'EL ont été observés pendant au moins 24 heures dans les tissus oculaires et pendant 8 heures dans le plasma après la posologie. Les métabolites d'EL ont aussi été observés dans les tissus oculaires, mais les concentrations étaient inférieures à celles de l'EL. Aucun métabolite n'a été détecté dans le plasma après l'administration oculaire topique. Consultez le tableau ci-dessous pour plus de détails.

Paramètres pharmacocinétiques (PC) moyens de l'EL et de ses métabolites dans les tissus oculaires et le plasma à la suite d'une administration oculaire topique unique d'onguent Lotemax^{MD} à des lapins Fauve de Bourgogne présentant une inflammation cornéenne provoquée à l'huile de girofle

Tissu	Paramètres PC	EL	PJ-91	PJ-90
Conjonctive	Cmax (µg/g)	2,06 ± 2,51	0,0159 ± 0,0193	NC
	Tmax (h)	0,25	0,25	NC
	ASC (0-24 h) (µg*h/g)	5,78	0,0115	NC
Cornée	Cmax (µg/g)	1,16 ± 0,505	0,0715 ± 0,159	0,0144 ± 0,0318
	Tmax (h)	0,5	0,083	0,083
	ASC (0-24 h) (µg*h/g)	4,70	0,115	0,0107
Humeur aqueuse	Cmax (µg/mL)	0,0724 ± 0,102	0,00267 ± 0,00104	NC
	Tmax (h)	0,083	1,5	NC
	ASC (0-24 h) (µg*h/mL)	0,164	0,00852	NC
Plasma	Cmax (ng/mL)	0,103 ± 0,0423	NC	NC
	Tmax (h)	1	NC	NC
	ASC (0-24 h) (ng*h/mL)	0,000600	NC	NC

NC – Non calculé; trop peu de valeur mesurables pour mener à des estimations précises des propriétés PC.

L'effet de l'administration concomitante d'onguent Lotemax^{MD} et d'autres médicaments ophtalmiques n'a pas été étudié. L'administration d'autres médicaments ophtalmiques concomitants au cours d'une période de 30 minutes avant ou après l'administration de Lotemax^{MD} en suspension n'a pas mené à des changements significatifs 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 ¹⁴C (5 mg/kg) à des rats Sprague-Dawley (SD) (5 mâles/groupe), les concentrations d'EL marqué au ¹⁴C 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

Deux études répétées portant sur des doses oculaires ont été menées pour évaluer la tolérance des yeux à l'onguent EL à 0,5 % (lapin blanc de Nouvelle-Zélande; chien beagle) à la suite d'une posologie QID pendant 28 jours. Règle générale, aucun effet oculaire localisé associé à l'onguent EL à 0,5 % n'a été observé dans aucune des études. Cependant, on a observé une rougeur de la conjonctive, un chemosis et un écoulement chez les lapins; des opacités punctiformes transitoires sur la surface des yeux ont été observées tous les jours à la suite des traitements répétés chez les chiens beagle. Ces réactions ont été considérées être associées à l'onguent. De plus, on n'a observé aucun effet systémique de l'EL, selon des évaluations cliniques et une nécropsie (avec les poids d'organes) dans l'une ou l'autre des études. L'effet des concentrations supratherapeutiques de l'onguent Lotemax^{MD} n'a pas été étudié.

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^{MD}, 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. Lors d'une évaluation d'un métabolite secondaire de l'étabonate de lotéprednol, le PJ-90, la DMT 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. 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 par voie orale 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 l'onguent Lotemax^{MD} 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 l'onguent Lotemax^{MD} anticipée 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 l'onguent Lotemax^{MD} chez l'humain, n'a eu aucun effet. 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 l'onguent Lotemax^{MD} chez l'humain). 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 l'onguent Lotemax^{MD} 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 l'onguent Lotemax^{MD} 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- β -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 μ 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 l'onguent Lotemax^{MD} 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 %. 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'oeil 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 (≥ 5 mm Hg) parmi les animaux traités par la dexaméthasone à 0,1 % était supérieur et augmentait dans le temps; à la semaine 52, pratiquement tous les chiens traités par la dexaméthasone à 0,1 % présentait une augmentation de la pression intraoculaire. 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 l'onguent Lotemax^{MD} chez l'humain.

Génotoxicité

Aucun signe de potentiel mutagène n'était apparent dans les quatre tests *in vitro* effectués jusqu'aux limites de solubilité de l'EL. 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 l'onguent Lotemax^{MD}.

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 F₀) ont été démontrés à des niveaux de doses élevés d'étabonate de lotéprednol (mâles : 50 mg/kg/jour; femelles : 25 mg/kg/jour), et dans une moindre mesure, aux niveaux de doses intermédiaires de 5 mg/kg/jour, qui correspond à environ 40 fois la dose clinique de l'onguent Lotemax^{MD}. La fertilité et l'accouplement de la génération F₀ 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 foetus vivants et faible survie des foetus et des petits).

Des signes nets de toxicité ont été observés pour les foetus et les petits de la génération F₁ issus des animaux de la génération F₀ des groupes ayant reçu les doses de niveaux intermédiaires et élevés. À l'exception d'un léger retard de croissance, les petits de parents de la génération F₀ 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 l'onguent Lotemax^{MD}). Le traitement reçu par la génération F₀ n'a pas affecté l'accouplement des générations F₁ et F₂.

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

l'onguent Lotemax^{MD}) 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 méninocèle (anomalie majeure) chez certains foetus 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 foetal 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 l'onguent Lotemax^{MD}.

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 l'onguent Lotemax^{MD}.

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 l'onguent Lotemax^{MD}.

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 avec une préparation sous forme de crème qui diffère probablement de la préparation ophtalmique prévue pour ce qui est 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. Comstock TL, Paterno MR, Singh A, Erb T, Davis E. Safety and efficacy of loteprednol etabonate ophthalmic ointment 0.5% for the treatment of inflammation and pain following cataract surgery. *Clin Ophthalmol.* 2011;5:177-186. Epub 2011 Feb 10. (Études n° 525 et n°526)

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Onguent ^{Pr}Lotemax^{MD}

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

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 l'onguent Lotemax^{MD} 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 l'onguent Lotemax^{MD}. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

L'onguent Lotemax^{MD} est utilisé dans le traitement de l'inflammation et de la douleur postopératoires suite à une chirurgie de l'œil.

Les effets de ce médicament :

L'onguent Lotemax^{MD} est un corticostéroïde dont on croit que les effets sont de réduire la production de substances associées à l'inflammation, dont les prostaglandines et les leucotriènes. La réduction de ces substances réduit ainsi la douleur et l'inflammation.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

N'utilisez pas l'onguent Lotemax^{MD} :

- Si vous êtes allergique au lotéprednol, à tout ingrédient retrouvé dans l'onguent Lotemax^{MD} (voir Les ingrédients non médicinaux importants) ou à tout autre corticostéroïde.
- Si vous avez des infections de l'œil causées par des virus (tel que l'herpès simplex, la vaccine ou la varicelle), des bactéries ou des champignons, ou si vous pensez avoir toute autre infection de l'œil.

L'ingrédient médicinal :

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

Les ingrédients non médicinaux importants :

Huile minérale, gelée de pétrolatum blanc.

La présentation :

Onguent ophtalmique stérile à 0,5 % p/p.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT d'utiliser l'onguent Lotemax^{MD}, consultez votre médecin ou pharmacien si :

- Vous avez une maladie/infection de l'œil causée par des virus, tel que l'herpès simplex, la vaccine ou la varicelle; des bactéries ou des champignons ou vous pensez avoir toute autre infection de l'œil.
- Vous avez ou avez eu un glaucome ou une pression élevée dans l'œil, car l'onguent Lotemax^{MD} pourrait

augmenter la pression dans l'œil. Le glaucome qui se produit lorsque la pression dans l'œil augmente pendant une certaine période de temps 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 l'onguent Lotemax^{MD}, consultez votre médecin.
- Vous êtes enceinte ou planifiez le devenir. Les femmes enceintes ne devraient pas utiliser l'onguent Lotemax^{MD} sauf si leur médecin le juge approprié dans leur cas, car il pourrait causer des dommages à l'embryon ou au fœtus.
- Vous allaitez ou planifiez allaiter. Les femmes qui allaitent ne devraient pas utiliser l'onguent Lotemax^{MD} sauf si leur médecin le juge approprié pour l'enfant, car il pourrait causer des dommages au nourrisson allaité.
- Vous avez moins de 18 ans.

Veillez consulter votre médecin si une des situations suivantes se présente lors du traitement par l'onguent Lotemax^{MD} :

- Si vous développez une infection à l'œil, vos symptômes s'aggravent ou de nouveaux symptômes se développent..
- Si vous présentez une ampoule sur l'œil (une cloque).

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Aucune étude portant sur les interactions médicamenteuses n'a été menée sur l'onguent Lotemax^{MD}.

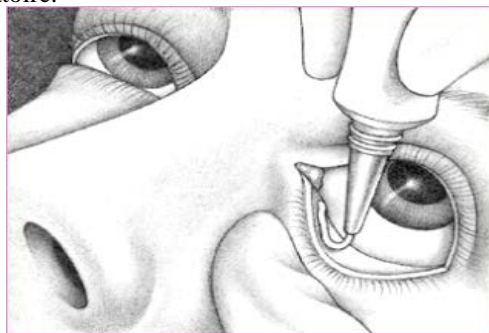
Veillez aviser votre médecin ou pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment tout autre médicament, même ceux en vente libre.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Pour les adultes seulement.

Appliquez une petite quantité (filet d'environ 1 cm/1/2 po) dans le ou les sacs conjonctivaux (reportez-vous au pictogramme) quatre fois par jour, à compter de 24 heures après votre chirurgie et continuez ainsi pendant les 2 premières semaines de la période postopératoire.



- Ne laissez pas l'embout du tube toucher les paupières ou les surfaces avoisinantes. Remettez le capuchon en place sur le tube après chaque application.
- Lavez-vous les mains avant d'utiliser l'onguent Lotemax^{MD}.
- Ne portez pas de lentilles cornéennes pendant toute la durée du traitement.
- N'utilisez pas le produit si la collerette d'inviolabilité au bas du capuchon est visible.
- Si la douleur, la rougeur, les démangeaisons ou l'inflammation s'aggravent, veuillez consulter votre médecin.
- Si vous utilisez un autre médicament dans l'œil, veuillez attendre au moins 15 minutes avant de l'appliquer.

Surdosage :

En cas de surdose, veuillez contacter immédiatement un professionnel de la santé, votre service d'urgence hospitalier ou le centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose, attendez la dose suivante prévue, puis continuez comme auparavant. Ne doublez pas la dose.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

L'onguent oculaire peut troubler votre vision. Cet effet disparaît généralement rapidement. Vous ne devez pas conduire ni opérer des machines avant d'avoir retrouvé votre vision normale. Comme tous les médicaments, l'onguent Lotemax^{MD} peut avoir des effets indésirables. Les effets secondaires les plus fréquents chez les patients traités par l'onguent Lotemax^{MD} sont :

- Augmentation de la pression dans l'œil
- Vision trouble ou anormale
- Enflure ou écoulement des yeux
- Yeux douloureux, secs ou collants
- Larmolement
- 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 le mal de tête, la grippe, la toux, l'écoulement nasal ou une sensibilité au médicament.

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

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si vous présentez tout effet inattendu pendant votre traitement par l'onguent Lotemax^{MD}, veuillez communiquer avec votre médecin ou pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez entre 15 et 25 °C (59-77 °F) jusqu'à 14 jours après l'ouverture initiale, puis jetez le tube.

GARDER HORS DE LA PORTÉE DES ENFANTS.

SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir:
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
 - par la poste au :
 - Programme Canada Vigilance
 - Santé Canada
 - Indice postal 0701E
 - Ottawa (Ontario)
 - K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffect^{MC} Canada www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

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 promoteur, Bausch & Lomb Incorporated, au : 1-888-459-5000

Ce dépliant a été préparé par Bausch & Lomb Incorporated.

Dernière révision : 14 mars 2014