

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES
MÉDICAMENTS

Pr **BEPREVE^{MC}**

Solution ophtalmique de bésilate de bépôtastine à 1,5 % p/v

Antagoniste sélectif des récepteurs de l'histamine H1

Bausch & Lomb Incorporated
1400 North Goodman Street
Rochester, NY 14609

Date de rédaction :
22 juillet 2016

Importé au Canada par:
Valeant Canada LP/S.E.C.
2150, boul. St-Elzéar Ouest
Laval, QC H7L 4A8

Date de révision :

Numéro de contrôle de la présentation : 179294

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
EFFETS INDÉSIRABLES	5
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	7
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	7
SURDOSAGE.....	8
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	8
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	10
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	10
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	10
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	12
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	12
ESSAIS CLINIQUES	12
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	15
TOXICOLOGIE	18
RÉFÉRENCES	20
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES CONSOMMATEURS SUR LES MÉDICAMENTS.....	22

BEPREVE^{MC}

Solution ophtalmique de bésilate de bépôtastine à 1,5 % p/v

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Ophtalmique	Solution de bésilate de bépôtastine, 1,5 % p/v	Chlorure de benzalkonium à 0,005 % p/v comme agent de conservation <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les Formes posologiques, la Composition et le Conditionnement.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

BEPREVE (solution ophtalmique de bésilate de bépôtastine) à 1,5 % p/v est indiqué pour le traitement de la démangeaison associée à la conjonctivite allergique.

Gériatrie (> 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.

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de BEPREVE (solution ophtalmique de bésilate de bépôtastine) à 1,5 % p/v n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 3 ans. L'efficacité pour les enfants de moins de 10 ans a été établie par extrapolation des essais cliniques menés chez des enfants de plus de 10 ans et des adultes.

CONTRE-INDICATIONS

Patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier ou des composants du récipient. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les Formes posologiques, la Composition et le Conditionnement de la monographie de produit.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

BEPREVE est destiné à un usage ophtalmique topique uniquement. Pour minimiser la contamination de l'embout compte-gouttes et de la solution, il faut éviter tout contact de l'embout compte-gouttes du flacon avec les paupières ou les surfaces avoisinantes. Garder le flacon hermétiquement fermé entre les utilisations.

Carcinogénèse et mutagenèse

Consulter les données sur les animaux dans la section TOXICOLOGIE.

Ophtalmologique

BEPREVE ne doit pas être utilisé pour traiter une irritation liée aux lentilles cornéennes. BEPREVE ne doit pas être instillé lors du port de lentilles cornéennes. Enlever les lentilles cornéennes avant l'instillation de BEPREVE. L'agent de conservation de BEPREVE, le chlorure de benzalkonium, peut être absorbé par les lentilles cornéennes souples. On peut remettre les lentilles cornéennes 10 minutes après l'administration de BEPREVE.

Populations particulières

Femmes enceintes :

Des études de tératogénicité ont été menées sur des animaux. Le bésilate de bépotastine ne s'est pas révélé être tératogène chez les rats et les lapins à des doses représentant environ 2000 fois et 5000 fois la dose ophtalmique maximale recommandée pour l'humain, respectivement (Voir TOXICOLOGIE).

Aucune étude adéquate et bien contrôlée portant sur le bésilate de bépotastine n'a toutefois été menée chez les femmes enceintes. Comme les études sur la reproduction animale ne sont pas toujours prédictives de la réponse chez l'humain, BEPREVE (solution ophtalmique de bésilate de bépotastine) à 1,5 % p/v doit être utilisé chez les femmes enceintes uniquement si les bienfaits potentiels pour la mère l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus.

Femmes qui allaitent :

À la suite d'une administration par voie orale, on a observé le bésilate de bépotastine dans le lait de rates qui allaitaient. On ne sait pas si le bésilate de bépotastine est excrété dans le lait maternel humain. La prudence est de mise lors de l'administration de BEPREVE (solution ophtalmique de bésilate de bépotastine) à 1,5 % p/v à une femme qui allaite.

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de BEPREVE (solution ophtalmique de bésilate de bépotastine) à 1,5 % p/v n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 3 ans. L'efficacité pour les enfants de moins de 10 ans a été établie par extrapolation des essais cliniques menés chez des enfants de

plus de 10 ans et des adultes.

Gériatrie (> 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.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables au médicament

L'innocuité de la solution ophtalmique de bésilate de bépôtastine à 1,5 % p/v a été évaluée lors de 3 études cliniques menées aux É.-U. (études de phases 2/3 et 3, 653 sujets exposés au bésilate de bépôtastine à 1,5 % p/v). Le produit a été généralement bien toléré. L'effet indésirable le plus fréquemment signalé chez environ 13,5 % des sujets traités par la solution ophtalmique de bésilate de bépôtastine était une légère altération transitoire du goût. D'autres effets indésirables associés à la perturbation du goût étaient le goût désagréable et l'arrière-goût qui ont eu lieu dans environ 6,9 % et 2,1%, respectivement. Les autres effets indésirables survenus chez 2-10 % des sujets ont été l'irritation oculaire et la céphalée. Aucun sujet n'a éprouvé d'effets indésirables graves pendant les essais cliniques.

Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques

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

Un total de 653 sujets ont été exposés à la solution ophtalmique de bésilate de bépôtastine à 1,5 % p/v lors des études cliniques menées aux É.-U.

Les paramètres d'évaluation de l'innocuité au cours des essais cliniques portant sur la solution ophtalmique de bésilate de bépôtastine englobaient : les effets indésirables (signalés, sollicités et observés); l'acuité visuelle de loin; la biomicroscopie à la lampe à fente; la pression intraoculaire (PIO); l'examen du fond de l'œil avec pupille dilatée; l'examen du confort oculaire. Un examen physique et un test de grossesse ont été aussi menés lors de l'étude d'innocuité de phase 3 (CL-SAF-0405071).

Les effets indésirables survenus chez > 1 % des sujets sont indiqués dans le Tableau 1.

Tableau 1. Incidence des effets indésirables liés au traitement survenu chez > 1 % des sujets recevant la solution ophtalmique de bésilate de bépotastine à 1,5 % p/v lors des études cliniques menées aux É.-U.

Classe de système d'organes – Terme préférentiel ¹	Solution ophtalmique de bésilate de bépotastine à 1,5 % p/v (n = 653)	Placebo (n = 365)
	n (%)	n (%)
Troubles oculaires		
Irritation des yeux	29 (4,4)	10 (2,7)
Troubles du système nerveux		
Altération du goût ²	88 (13,5)	4 (1,1)
Goût désagréable ²	45 (6,9)	1 (0,3)
Céphalée	18 (2,8)	6 (1,6)
Arrière-goût	14 (2,1)	2 (0,5)

1 – Les classes de systèmes d'organes et les termes préférentiels ont été codés selon la version 9.1 de MedDRA pour ISTA-BEPO-CS01, et selon la version 10,1 de MedDRA pour CL-S&E-0409071-P et CL-SAF-0405071-P.

2 – Terme de niveau inférieur. La version 9.0 de MedDRA codifie tous les effets indésirables liés au goût sous le terme préférentiel «dysgueusie». Selon de nombreux dictionnaires médicaux, la dysgueusie se définit comme une dégradation, une distorsion, le dysfonctionnement ou une altération du sens du goût. Par conséquent, la dysgueusie est un terme inexact pour décrire le goût d'un produit de recherche car il fait référence à une subversion des sens du goût et non à la qualité du goût inhérent au produit de recherche.

La majorité des effets indésirables ont été légers et transitoires. Aucun sujet n'a éprouvé un effet indésirable grave.

Aucune constatation significative sur le plan clinique n'a été faite lors des autres évaluations de l'innocuité (acuité visuelle, PIO, microscopie à la lampe à fente, examen du fond de l'œil avec pupille dilatée, numérations des cellules endothéliales). Aucune différence cliniquement significative sur le plan du confort oculaire (évalué sur une échelle de 4, où 0 signifiait confortable et 3 fortement inconfortable) lors de l'instillation entre les groupes recevant la substance à l'étude et les groupes témoins.

Effets indésirables au médicament déterminés au cours des essais cliniques peu courants (< 1 %)

Troubles oculaires : Asthénopie, conjonctivite allergique, sécheresse oculaire, formation de

croûtes sur le bord des paupières, œdème palpébral, douleur palpébrale, douleur oculaire, gonflement oculaire, sensation de corps étranger dans l'œil, kératite, larmoiement accru, hyperémie oculaire, photophobie, kératite ponctuée; **troubles du système nerveux** : parosmie; **infections et infestation** : zona, sinusite; **affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : toux, douleur pharyngo-laryngée, écoulement post-nasal, rhinorrhée, congestion des sinus, éternuement; **oreille/nez/gorge** : douleur pharyngo-laryngée; **affections gastro-intestinales** : douleur au bas-ventre, diarrhée, bouche sèche, reflux gastro-œsophagien, nausée; **affections musculo-squelettiques et systémiques** : affection de l'oreille et du labyrinthe, otalgie, obstruction de la trompe d'Eustache, acouphène; **affection de la peau et du tissu sous-cutané** : réaction de photosensibilité; **affections vasculaires** : hyperémie; **troubles généraux et anomalies au site d'administration** : douleur thoracique.

Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

De rares cas de réactions d'hypersensibilité ont été signalés lors de l'utilisation de BEPREVE depuis sa mise en marché. Comme ces réactions sont signalées volontairement au sein d'une population de taille non connue, il n'est pas toujours possible d'en estimer la fréquence de façon fiable ou d'établir le lien de cause à effet avec l'exposition au médicament. Les réactions d'hypersensibilité englobent les démangeaisons, l'éruption cutanée, l'enflure des lèvres, de la langue et(ou) de la gorge.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Aucun essai clinique n'a été mené sur les interactions médicamenteuses possibles du bésilate de bépôtastine.

Aucune étude n'a été menée sur les interactions médicament-médicament, médicament-aliment, médicament-herbe médicinale et médicament-analyse de laboratoire.

Les études *in vitro* sur le métabolisme avec les microsomes du foie humain ont permis d'établir que le bépôtastine est marginalement métabolisé par les iso enzymes du CYP450.

Les études *in vitro* ont permis d'établir que le bésilate de bépôtastine n'inhibe pas le métabolisme de divers substrats du cytochrome P450 par inhibition du CYP3A4, du CYP2C9 et du CYP2C19. L'effet du bésilate de bépôtastine sur le métabolisme des substrats de CYP1A2, de CYP2C8 et CYP2D6 n'a pas été étudié. Le bésilate de bépôtastine a un faible potentiel d'interactions médicamenteuses par inhibition du CYP3A4, du CYP2C9 et du CYP2C19.

On ne prévoit pas d'interactions médicamenteuses systémiques pertinentes sur le plan clinique en raison de la voie topique de l'administration oculaire.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

La solution ophtalmique BEPREVE (bésilate de bépotastine) à 1,5 % p/v ne requiert aucune considération posologique spéciale.

Posologie recommandée et modification posologique

Instiller une goutte de BEPREVE dans chacun des yeux affectés deux fois par jour (BID).

Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose, instiller une seule goutte dès le rappel de l'oubli avant de reprendre le schéma posologique normal. Les patients ne doivent pas essayer de rattraper le nombre de gouttes oubliées en s'administrant plus d'une goutte à la fois.

Administration

BEPREVE ne doit pas être instillé lorsqu'on porte des lentilles cornéennes. Il faut enlever les lentilles cornéennes avant l'instillation de BEPREVE. L'agent de conservation de BEPREVE, le chlorure de benzalkonium, peut être absorbé par les lentilles cornéennes souples. On peut remettre les lentilles cornéennes 10 minutes après l'administration de BEPREVE. (Voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS, Ophtalmologique).

Afin de minimiser la contamination de l'embout compte-gouttes et de la solution, il faut éviter tout contact de l'embout compte-gouttes du flacon avec les paupières et les surfaces avoisinantes. Garder le flacon hermétiquement fermé entre les utilisations.

SURDOSAGE

On ne dispose d'aucunes données relativement au surdosage de BEPREVE (solution ophtalmique de bésilate de bépotastine). Aucun cas de surdosage n'a été signalé lors des essais cliniques portant sur les solutions ophtalmiques de bésilate de bépotastine.

Il est possible de rincer à l'eau tiède du robinet l'œil ou les yeux soumis à un surdosage par administration topique.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le bésilate de bépotastine est un antihistaminique à double action de deuxième génération possédant plusieurs modes d'action intervenant dans la réaction allergique. Les modes primaires d'action englobent l'antagonisme non sélectif et non sédatif des récepteurs de l'histamine H₁, la

stabilisation des mastocytes, l'inhibition de la migration des éosinophiles vers les sites d'inflammation et la suppression de la perméabilité vasculaire. Le bésilate de bépotastine affiche une forte affinité pour les récepteurs H₁ et il ne se lie pas sélectivement aux récepteurs de l'histamine H₃, aux récepteurs adrénergiques ($\alpha_1, \alpha_2, \beta$) et muscariniques, aux récepteurs de la sérotonine (5-HT₂) et à ceux de la benzodiazépine. Il inhibe la production d'interleukine 5 (IL-5), un facteur clé de l'activation des éosinophiles, ainsi que celle d'autres médiateurs des réactions inflammatoires et allergiques, dont le leucotriène B₄ (LTB₄), le leucotriène D₄ (LTD₄), le facteur d'activation des plaquettes (PAF) et la substance P. La bépotastine affiche une activité tant dans la phase immédiate que celle tardive de la réaction allergique.

Pharmacodynamique

On a évalué les effets primaires de la solution ophtalmique de bésilate de bépotastine dans des essais cliniques menés aux É.-U. La bépotastine s'est révélée améliorer les signes et symptômes de la conjonctivite allergique, notamment les démangeaisons et le larmoiement. Lors d'études portant sur les animaux, on a également constaté que le bésilate de bépotastine inhibe l'œdème conjonctival chez le cochon d'inde.

Pénétration de la barrière hémato-encéphalique.

Le bésilate de bépotastine avait peu d'effet sur le délogement de la doxépine, un antidépresseur tricyclique, des récepteurs cérébraux de l'histamine H₁ (mesure de la capacité à traverser la barrière hémato-encéphalique), ce qui a confirmé sa faible propension à induire la sédation.

Effets cardiaques.

Les effets de la solution ophtalmique de bésilate de bépotastine (à 0,5 % p/v, 1,0 % p/v ou 1,5 % p/v) sur les ECG à 12 électrodes de personnes en santé ont été compilés à partir de deux études cliniques menées sur des volontaires masculins en santé. On n'a observé aucun allongement de l'intervalle QTc ni aucun ECG anormal liés au médicament pour toutes les concentrations de solution ophtalmique de bésilate de bépotastine (à 0,5% p/v, 1,0 % p/v ou 1,5 % p/v) lors de l'administration QID de 25 doses répétées sur une période de sept jours.

Pharmacocinétique

Absorption : Des expérimentations non cliniques ont évoqué une très faible exposition systémique de la solution ophtalmique de bésilate de bépotastine à 1,5 % p/v.

Distribution : L'administration de la solution ophtalmique de bésilate de bépotastine à 1,5 % p/v dans les yeux de lapins a entraîné les niveaux de médicaments les plus élevés (> 20 fois les niveaux plasmatiques observés) dans la cornée, la conjonctive et dans l'iris/corps ciliaire.

Métabolisme : Les études *in vitro* sur le métabolisme avec les microsomes du foie humain ont permis d'établir que la bépotastine est marginalement métabolisée par les isoenzymes du CYP450. Les études *in vitro* ont permis d'établir que le bésilate de bépotastine n'inhibe pas le métabolisme de divers substrats du cytochrome P450 par inhibition du CYP3A4, du CYP2C9 et du CYP2C19. L'effet du bésilate de bépotastine sur le métabolisme des substrats de CYP1A2, de CYP2C8 et CYP2D6 n'a pas été étudié. Le bésilate de bépotastine a un faible potentiel

d'interactions médicamenteuses par inhibition du CYP3A4, du CYP2C9 et du CYP2C19.

Excrétion : La demi-vie de la bépotastine dans le plasma humain mesurée chez des volontaires normaux après une administration orale était de 2,3-3,3 heures et s'est révélée constante indépendamment de la dose ou de la fréquence d'administration. On peut estimer à 7-8 heures la demi-vie terminale de la bépotastine après une administration ophtalmique à partir des études précliniques. La principale voie d'élimination du bésilate de bépotastine est l'excrétion urinaire (éliminé de façon inchangée à environ 75-90 % dans l'urine).

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie : Aucune étude clinique n'a été menée pour évaluer les effets de l'administration de doses de solution ophtalmique de bésilate de bépotastine chez les enfants.

Gériatrie : Les effets de l'âge sur les concentrations plasmatiques de la solution ophtalmique de bésilate de bépotastine n'ont pas été évalués.

Sexe : Les effets du sexe sur les concentrations plasmatiques de la solution ophtalmique de bésilate de bépotastine n'ont pas été évalués.

Race : Les effets de la race sur les concentrations plasmatiques de la solution ophtalmique de bésilate de bépotastine n'ont pas été évalués.

Insuffisance hépatique : On ne dispose d'aucun renseignement clinique sur les effets potentiels de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de la bépotastine.

Insuffisance rénale : Aucune étude clinique n'a été menée sur les effets de l'administration de doses de solution ophtalmique de bésilate de bépotastine à des patients souffrant d'insuffisance rénale.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à température ambiante contrôlée, entre 15°C et 25°C.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

BEPREVE (solution ophtalmique de bésilate de bépotastine) à 1,5 % p/v est offert dans un flacon compressible de plastique de polyéthylène de faible densité avec embout compte-gouttes blanc à libération contrôlée doté d'un capuchon de polypropylène blanc dans les formats suivants : 7,5 mL (avec des volumes de remplissage de 1 mL (échantillon) ou 5 mL) et 10 mL (avec un volume de remplissage de 10 mL).

Chaque mL de BEPREVE (solution ophtalmique de bésilate de bépotastine) à 1,5 % p/v contient :

Substance active : 15 mg de bésilate de bépotastine (équivalent à 10,7 mg de bépotastine).

Agent de conservation : chlorure de benzalkonium à 0,005 %

Ingrédients inactifs : phosphate monobasique de sodium dihydraté, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium pour ajuster le pH (le pH déclaré des larmes humaines varie de 6,5 à 7,6), et de l'eau pour injection, USP.

Renseignement supplémentaire : Bepreve (solution ophtalmique de bésilate de bépotastine) se présente sous forme de solution aqueuse à 1,5 % p/v dont le pH est de 6,8 et l'osmolalité est d'environ 290 mOsm/kg.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

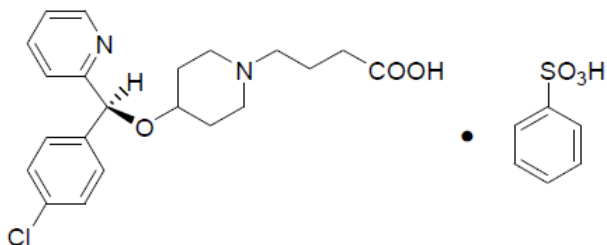
Substance pharmaceutique

Nom propre : Bépotastine (INN)

Nom chimique : (+)-(S)-4-{4-[(4-chlorophényl)(2-pyridyl) méthoxy]pipéridino} benzène sulfonate acide butyrique

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{21}H_{25}ClN_2O_3 \cdot C_6H_6O_3S$ et 547.06

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Poudre cristalline blanche ou d'un blanc jaunâtre pâle dont le point de fusion est d'environ 162 °C; très soluble dans l'acide acétique (100); librement soluble dans le N, N-diméthyl-formamide et le méthanol; modérément soluble dans l'eau et l'éthanol (99.5); légèrement soluble dans l'acétonitrile; pratiquement insoluble dans le 2-propanol et l'acétate d'éthyle.

ESSAIS CLINIQUES

Aspects démographiques de l'étude et organisation de l'essai

Le programme clinique a englobé un essai d'efficacité clinique à répartition aléatoire, à double insu, contrôlé par placebo de phase 2/3 et un autre de phase 3 à l'aide d'une solution ophtalmique de bésilate de bépotastine à 1,0 % p/v et d'une solution ophtalmique de bésilate de bépotastine de 1,5 % p/v regroupant des sujets masculins et féminins de 10 ans et plus ayant des antécédents positifs de conjonctivite allergique (étude ISTA-BEPO-CS01 et étude CL-S&E-0409071-P).

On a également évalué BEPREVE (solution ophtalmique de bésilate de bépotastine) à 1,5 % p/v dans une étude d'innocuité clinique à répartition aléatoire regroupant 861 sujets en santé sur une période de 6 semaines.

Tableau 2. Résumé des données démographiques sur les patients qui concerne les essais cliniques selon des tests de provocation conjonctivale aux allergènes (PCA)

N° de l'étude	Organisation de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
ISTA-BEPO-CS01	Étude monocentrique de provocation conjonctivale à l'aide d'un allergène, à double insu, à répartition aléatoire, contrôlée par placebo	Solution ophtalmique de bésilate de bépôtastine à 1,0 % p/v, 1,5 % p/v ou placebo Dose : Une goutte à la visite 3A, la visite 4, et la visite 5 Voie : ophtalmique Durée : 7 semaines	107	41,7 ans (11,0 – 73,0)	Femmes : 58 (54,2 %) Hommes : 49 (45,8 %)
CL-S&E-0409071-P	Étude monocentrique de provocation conjonctivale à l'aide d'un allergène, à double insu, à répartition aléatoire, contrôlée par placebo	Solution ophtalmique de bésilate de bépôtastine à 1,0 % p/v, 1,5 % p/v ou placebo Dose : Une goutte à la visite 3A, la visite 4, et la visite 5 Voie : ophtalmique Durée : 7 semaines	130	33,8 ans (11,0 – 63,0)	Femmes : 75 (57,7 %) Hommes : 55 (42,3 %)
CL-SAF-0405071-P	Étude multicentrique d'innocuité, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo avec groupe parallèle	Solution ophtalmique de bésilate de bépôtastine à 1,5 % p/v ou placebo, une goutte dans chaque œil BID	861	34,4 ans (3,0 – 84,0)	Femmes : 367 (63,8 %) Hommes : 208 (36,2 %)

Résultats des études

Efficacité

Deux études, ISTA-BEPO-CS01 et CL-S&E-0409071-P, de provocation conjonctivale à l'aide de multiples allergènes saisonniers et apériodiques ont permis d'évaluer l'efficacité de la solution ophtalmique de bésilate de bépôtastine. Les paramètres primaires étaient les démangeaisons oculaires [mesurées sur une échelle de 5 allant de 0 (aucune) à 4 (démangeaison incapacitante s'accompagnant d'une envie irrésistible de se frotter les yeux)] et l'hyperémie conjonctivale [mesurée sur une échelle de 5 allant de 0 (aucune) à 4 (extrêmement grave)]. L'évaluation des paramètres primaires s'est faite lors de 3 visites pour mesurer le délai d'action (visite 5), la durée d'action sur 8 heures (visite 4) et la durée d'action sur 16 heures (visite 3B). Les démangeaisons oculaires ont été évaluées après 3, 5 et 7 minutes de la provocation conjonctivale à l'aide d'allergènes tandis que l'hyperémie conjonctivale a été évaluée après 7, 15 et 20 minutes de la

provocation conjonctivale à l'aide d'allergènes dans le cadre des deux essais clés d'efficacité par provocation conjonctivale à l'aide d'allergènes.

Les résultats pour le bésilate de bépôtastine à 1,5 % p/v (sujets retenus avec analyse LOCF – dernière observation reportée) sont présentés dans le **Tableau 3** et le **Tableau 4** relativement aux démangeaisons oculaires et à l'hyperémie conjonctivale, respectivement.

Tableau 3. Différences moyennes des scores de démangeaisons après l'instillation du bésilate de bépôtastine à 1,5 % p/v comparativement au placebo

	Délai d'action (Visite 5)			Durée d'action sur 8 heures (Visite 4)			Durée d'action sur 16 heures (Visite 3B)		
	temps après le test de provocation			temps après le test de provocation			temps après le test de provocation		
	3 min	5 min	7 min	3 min	5 min	7 min	3 min	5 min	7 min
ISTA- BEPO- CS01	1,4	1,4	1,3	1,3	1,5	1,4	0,9	1,0	1,0
<i>Valeur p</i>	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
CL- S&E- 0409071 -P	1,5	1,6	1,4	1,3	1,3	1,2	0,6	0,7	0,8
<i>Valeur p</i>	<0,000 1	<0,000 1	<0,000 1	<0,000 1	<0,000 1	<0,000 1	0,005 1	0,002 1	0,000 3

= Signification statistique de la différence des valeurs médianes (placebo – substance active), test de Wilcoxon

** = La visite 3B a nécessité 16 heures entre l'administration du produit de recherche et le test de provocation conjonctivale à l'aide d'allergènes

*** = La visite 4 a nécessité 8 heures entre l'administration du produit de recherche et le test de provocation conjonctivale à l'aide d'allergènes

**** = La visite 5 a nécessité 15 minutes entre l'administration du produit de recherche et le test de provocation conjonctivale à l'aide d'allergènes

Tableau 4. Différence moyenne des scores d'hyperémie conjonctivale après l'instillation de bésilate de bépôtastine à 1,5 % p/v comparativement au placebo

	Délai d'action (Visite 5)			Durée d'action sur 8 heures (Visite 4)			Durée d'action sur 16 heures (Visite 3B)		
	temps après le test de provocation			temps après le test de provocation			temps après le test de provocation		
	7 min	15 min	20 min	7 min	15 min	20 min	7 min	15 min	20 min
ISTA-	0,6	0,4	0,3	0,4	0,4	0,3	0,2	0,0	-0,1

BEPO- CS01									
<i>p-value</i>	0,004	0,039	0,151	0,029	0,062	0,137	0,208	0,755	0,711
CL- S&E- 0409071- P	0,4	0,4	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
<i>p-value</i>	0,0031	0,0114	0,2251	0,1067	0,3598	0,5909	0,5472	0,3882	0,5000

* = Signification statistique de la différence des valeurs médianes (placebo – substance active), test de Wilcoxon

** = La visite 3B a nécessité 16 heures entre l'administration du produit de recherche et le test de provocation conjonctivale à l'aide d'allergènes

*** = La visite 4 a nécessité 8 heures entre l'administration du produit de recherche et le test de provocation conjonctivale à l'aide d'allergènes

**** = La visite 5 a nécessité 15 minutes entre l'administration du produit de recherche et le test de provocation conjonctivale à l'aide d'allergènes

La signification clinique était définie comme le changement de plus d'une unité sur l'échelle de classement à une majorité des points d'évaluation dans le temps.

Le bésilate de bépôtastine à 1,5 % p/v a démontré une signification clinique et statistique en termes de réduction des démangeaisons oculaires pour le délai d'action à partir de 3 minutes et pour la durée d'action sur 8 heures des tests de provocation.

Le bésilate de bépôtastine à 1,5 % p/v a démontré une signification clinique et statistique pour le délai d'action à partir de 3 minutes et pour la durée d'action sur 8 heures des tests de provocation relativement au paramètre secondaire : larmoiement.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

La bépôtastine est un antiallergène actif topiquement. Il est un antagoniste hautement sélectif direct des récepteurs H₁ et un stabilisateur des mastocytes. De plus, la bépôtastine réduit la perméabilité vasculaire et régule négativement la migration des éosinophiles vers les sites d'inflammation. La bépôtastine affiche une activité sur les récepteurs H₁, l'interleukine 5 (IL-5), le leucotriène B₄ (LTB₄), le leucotriène D₄ (LTD₄), le facteur d'activation des plaquettes (PAF), la substance P, le facteur de nécrose des tumeurs α (TNF- α), et il ne se lie pas sélectivement à l'histamine H₃ ainsi qu'aux récepteurs adrénergiques (α ₁, α ₂, β) et muscariniques (M₁, M₂, M₃), aux récepteurs de la sérotonine (5-HT₂) et aux récepteurs de la benzodiazépine.

Selon divers modèles de réactions allergiques, le bésilate de bépôtastine a affiché un effet inhibiteur comparable ou supérieur à celui d'autres antihistaminiques selon des modèles de réactions allergiques de type I, et des modèles d'infiltration éosinophilique provoquée par des médiateurs et des antigènes. Le bésilate de bépôtastine a affiché un effet inhibiteur de l'inflammation statistiquement significatif tant dans la phase immédiate que dans celle tardive des modèles de rhinite et d'asthme allergiques provoqués par des antigènes et il a évoqué davantage de puissance que d'autres antihistaminiques.

Pharmacologie chez les animaux

Pharmacologie in vitro

Plusieurs études *in vitro* menées sur le bésilate de bépôtastine à l'aide de biomatériaux animaux et humains ont fait ressortir la sélectivité de liaison de la bépôtastine au récepteur de l'histamine histamine H₁ à un degré comparable ou supérieur à celui de plusieurs autres antihistaminiques. Les propriétés pharmacologiques de l'activité du bésilate de bépôtastine ont été évaluées lors d'une étude menée sur l'activité d'inhibition de liaison de ce médicament dans 30 types de récepteurs et dans des canaux ioniques. La bépôtastine a affiché un taux d'activité d'inhibition de liaison de 50 % ou plus à seulement 3 µg/mL pour le récepteur sigma et aucune activité significative vis-à-vis le canal Na, les récepteurs muscariniques M1, M2 et M3, les récepteurs 5HT1A et 5HT3 de la sérotonine et le récepteur NMDA.

Pharmacologie in vivo

On a observé que le bésilate de bépôtastine inhibe l'œdème conjonctival provoqué par l'injection d'une solution d'histamine dans la paupière supérieure. L'action inhibitrice s'est intensifiée à une concentration de 0,01 à 1,0 % en fonction de la dose et cette action était presque identique à des concentrations de 1,0 et de 1,5 % p/v.

On a mené des recherches selon divers modèles à l'aide de rats pour évaluer l'activité antiallergique du bésilate de bépôtastine. La bépôtastine a inhibé, selon la dose reçue, l'accélération de la perméabilité vasculaire provoquée par l'histamine dans la peau des rats lors de son administration par voie orale (DI₃₀: 0,10 mg/kg) et cette inhibition a duré plus de quatre heures. Cette activité était significative aux concentrations de 0,1 et de 1 mg/kg et plus puissante que celle du kétotifène, de la terfénaire, de la cétirizine et de l'épinastine à ces deux concentrations. La bépôtastine a inhibé la libération de l'histamine des mastocytes dérivés de cellules péritonéales des rats à une forte concentration.

Chez la souris, la bépôtastine a inhibé le grattage provoqué par l'histamine mais non par la sérotonine. La bépôtastine a également supprimé, selon la dose reçue, le grattage provoqué par la substance P et le LTB₄. Elle n'a pas supprimé la production de LTB₄ provoquée par l'injection intracutanée de la substance P, mais a plutôt supprimé l'augmentation de Ca⁺⁺ provoquée par le LTB₄, comme il a été démontré dans les neutrophiles de culture et les neurones de ganglions spinaux de culture. La bépôtastine a aussi inhibé la hausse du nombre d'éosinophiles dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire et dans le sang périphérique. L'étude visant à évaluer les effets de la bépôtastine sur le système circulatoire a indiqué qu'elle présentait très peu d'effet sur l'activité de ce système et qu'il est peu probable qu'elle affiche une activité arythmogène. La bépôtastine n'a pas affiché d'effet sur le système nerveux central, le système digestif ou le métabolisme sanguin à des doses beaucoup plus élevées que sa dose efficace.

Métabolisme et pharmacocinétique

L'absorption topique, la distribution et l'excrétion de la bépôtastine ont fait l'objet d'une recherche chez des lapins pigmentés. Le niveau de radioactivité tissulaire a atteint la C_{max} 0,25-4 heures après l'administration. La radioactivité était à son niveau le plus élevé dans la cornée, suivie, dans l'ordre, par la conjonctive, l'iris/corps ciliaire, la sclérotique, la rétine/choroïde, l'humeur aqueuse, les muscles extraoculaires, le plasma, le sang, le cristallin et le corps vitré. Le niveau de radioactivité dans la conjonctive, l'un des tissus cibles, a atteint 13075,9 ng-eq./g,

0,25 heure après l'administration, et il a diminué de façon biphasique à une $t_{1/2\alpha}$ de 1,89 heure et une $t_{1/2\beta}$ de 13,32 heures. La bépôtastine a été éliminée de l'iris/corps ciliaire et de la rétine/choroïde qui contiennent tous deux de la mélanine à une $t_{1/2\alpha}$ de 5,22 heures et une $t_{1/2\beta}$ de 47,35 heures, et à une $t_{1/2\alpha}$ de 20,13 heures, respectivement, ce qui n'a pas différé du profil d'élimination des autres tissus. Le niveau de radioactivité dans chaque tissu oculaire 72 heures après l'administration variait de 0,4 % à 40,2 % de la C_{max} respective (cornée : 0,4 %, conjonctive : 1,6 %, muscles extraoculaires : 3,0 %, iris/corps ciliaire : 17,2 %, cristallin : 40,2 %, corps vitré : 1,9 %, rétine/choroïde : 5,3 % et sclérotique : 2,4 %). Le niveau de radioactivité plasmatique a atteint la C_{max} (214,8 ng-eq./mL) 0,5 heure après l'administration pour ensuite diminuer de façon biphasique à une $t_{1/2\alpha}$ de 0,99 heure et une $t_{1/2\beta}$ de 22,43 heures. L' $ASC_{0-\infty}$ était de 668,56 ng-eq.·h/mL.

Lors d'une étude de phase 1 portant sur l'innocuité et la pharmacocinétique de doses répétées, les valeurs plasmatiques C_{max} 6-7 jours après l'administration des doses n'étaient que d'environ 1/10^e des valeurs observées pour les doses thérapeutiques de la formule orale de bésilate de bépôtastine et les taux plasmatiques ont diminué jusqu'au seuil de détection dans un délai de 8-12 heures. Ces données combinées au profil d'innocuité du bésilate de bépôtastine de forme orale et à la pharmacocinétique de la bépôtastine marquée au C14 dans les tissus oculaires de lapins à la suite d'une administration ophtalmique attirent l'attention du point de vue de l'innocuité et de l'efficacité sur les concentrations locales de bépôtastine dans les tissus oculaires plutôt que sur sa distribution systémique.

Pharmacologie chez l'humain

Pharmacodynamique chez l'humain

On a évalué l'effet inducteur du bésilate de bépôtastine sur la production de l'interleukine-5 (IL-5), du facteur de nécrose des tumeurs α (TNF- α) et de la cytokine interféron gamma (IFN- γ) par les cellules mononuclées de sang périphérique (PBMC) pour les patients sensibles aux acariens détriticoles et au pollen du cèdre du Japon. La co-incubation de PBMC avec l'allergène et le bésilate de bépôtastine a supprimé efficacement la stimulation de la production de l'IL-5 et du TNF- α par l'allergène, mais non celle d'IFN- γ , à des concentrations de bésilate de bépôtastine d'à peine 0,1 μ M.

La bépôtastine a démontré une capacité inhibitrice de la production d'IL-5 dans les cellules mononuclées de sang périphérique (PMBC) ainsi que de la prolifération stimulée d'antigènes des PMBC chez l'humain. La bépôtastine a bloqué de façon significative la hausse de perméabilité muqueuse nasale causée par l'administration d'histamine, effet mesuré par la réduction de la différence du potentiel épithélial chez des volontaires humains.

Aucun allongement de l'intervalle QTc ni aucun ECG anormal liés au médicament n'ont été observés lors de l'administration de doses thérapeutiques par voie orale ou ophtalmique de bésilate de bépôtastine. On a eu recours à la tomographie par émission de positrons (TEP) pour déterminer le degré d'occupation des récepteurs de l'histamine H1 dans le cerveau de volontaires humains masculins par le bésilate de bépôtastine administré par voie orale, ce qui a permis de démontrer que l'ingestion de bésilate de bépôtastine a peu d'effet sur le délogement de la doxépine, un antidépresseur tricyclique, des récepteurs cérébraux de l'histamine H1 (mesure de la capacité à traverser la barrière hémato-encéphalique).

Pharmacocinétique chez l'humain

Une étude clinique sur la pharmacocinétique de la solution ophtalmique de bésilate de bépôtastine (à 1,0 % p/v et 1,5 % p/v) a évoqué de façon analogue que l'absorption systémique d'une dose oculaire de bésilate de bépôtastine était faible, peut-être d'à peine 1/10^e de la quantité absorbée à la suite d'une dose orale équivalente.

On a évalué la portée d'une exposition systémique à la bépôtastine à la suite d'une administration ophtalmique topique de solutions ophtalmiques de bésilate de bépôtastine à 1 % p/v et 1,5 % p/v chez 12 adultes en santé. Après l'administration, dans les 2 yeux, d'une goutte de solution ophtalmique de bésilate de bépôtastine à 1 % p/v ou 1,5 % p/v quatre fois par jour (QID) pendant sept jours, les concentrations plasmatiques de bépôtastine ont atteint leur maximum environ une à deux heures après l'instillation. Les concentrations plasmatiques maximales des titres de 1 % p/v et de 1,5 % p/v s'établissaient à $5,1 \pm 2,5$ ng/mL et à $7,3 \pm 1,9$ ng/mL, respectivement. Les concentrations plasmatiques 24 heures après l'instillation étaient inférieures au seuil quantifiable (2 ng/mL) chez 11 des 12 sujets des deux groupes posologiques.

TOXICOLOGIE

Les solutions topiques de bésilate de bépôtastine à 1,0 % p/v et 1,5 % p/v ont été mises à l'épreuve chez des lapins (jusqu'à quatre semaines) et chez des chiens (jusqu'à 26 semaines) à raison de jusqu'à 8 traitements par jour et elles se sont révélées non toxiques pour l'œil et ses annexes et n'avoir aucuns effets systémiques.

Chez les chiens traités au bésilate de bépôtastine par voie orale pendant 26 semaines, des cas de vomissement ont été observés dans les groupes traités par des doses de 100 mg/kg et plus de bésilate de bépôtastine. Il a été conclu que la dose toxique de bésilate de bépôtastine est de 100 mg/kg et que la DSENO est de 30 mg/kg.

Chez les rats traités par voie orale pendant 4 ou 26 semaines, les observations indiquent que l'augmentation du poids du foie et l'hypertrophie des hépatocytes sont associées à l'induction de l'activité de l'enzyme du médicament métabolisée par le foie et qu'elles sont une réaction adaptative du corps. Une étude distincte a révélé que des doses de 100 et 300 mg/kg de bésilate de bépôtastine ont nettement un pouvoir inducteur de CYP2B1/2, CYP3A1/2 et CYP2A1, semblable à celui du placebo (contrôle positif). Un examen toxicologique clinique a révélé une inhibition du gain pondéral ainsi que des modifications des états et valeur généraux, tandis que les valeurs d'un examen histopathologique ont indiqué des changements graisseux des hépatocytes et une hyperplasie de l'épithélium de la vessie. Les symptômes observés pendant la période d'administration des doses et les changements consignés pendant la durée de l'étude se sont résorbés lors de l'interruption du traitement et tous les changements se sont révélés être réversibles. Ces résultats établissent la dose toxique à 600 mg/kg. Les groupes recevant 20 mg/kg n'ont toutefois fourni aucune preuve de toxicité et on a conclu que la DSEO s'établissait à 20 mg/kg pour les études de toxicité à dose répétée.

Aucune preuve de mutagénicité n'a été fournie par le test d'Ames, le test des cellules d'hamsters

chinois, le test des hépatocytes de souris et le test du micronoyau de souris.

Des études de carcinogénicité chez la souris et le rat n'ont apporté aucune preuve de carcinogénicité sauf une incidence légèrement plus élevée de tumeurs hépatocellulaires chez les souris femelles ayant reçu la forte dose (200 mg/kg/jour). Ceci a été attribué à l'activité de métabolisation de médicament des rats et n'a aucune signification lors de son extrapolation chez l'humain.

Le bésilate de bépotastine s'est révélé non tératogène chez les rats en phase d'organogénèse et de développement du fœtus à des doses orales allant jusqu'à 200 mg/kg/jour, mais il a affiché un certain risque d'anomalies squelettiques à la dose de 1000 mg/kg/jour (> 27 000 fois la dose humaine prévue de la solution ophtalmique de bésilate de bépotastine à 1,5 % p/v). On n'a observé aucun effet tératogène chez les lapins à des doses orales allant jusqu'à 500 mg/kg/jour administrées en phase d'organogénèse et de développement du fœtus (> 13 000 fois la dose en mg/kg chez les humains). On a établi la preuve d'infertilité chez les rats recevant 1000 mg/kg/jour de bésilate de bépotastine par voie orale; cependant, aucune preuve d'infertilité n'a été observée chez les rats recevant 200 mg/kg/jour.

La concentration de bésilate de bépotastine radiomarquée était semblable dans le foie du fœtus et le plasma sanguin maternel à la suite de l'administration d'une seule dose orale de 3 mg/kg. La concentration dans les autres tissus du fœtus était d'un tiers à un dixième de celle dans le plasma sanguin maternel.

On a observé une augmentation des cas de mort-nés et de baisse de croissance et de développement chez les rejets de rates ayant reçu des doses orales de 1000 mg/kg/jour pendant la période périnatale et celle de la lactation. Aucun effet n'a été observé chez les rats traités par 100 mg/kg/jour.

RÉFÉRENCES

1. Andoh T, Kuraishi Y. Suppression by bepotastine besilate of substance P-induced itch-associated responses through the inhibition of the leukotriene B4 action in mice. *Eur J Pharmacol* 2006;547(1-3):59-64.
2. Honda H, Murata K, Hamazaki A, et al. Inhibitory effect on anaphylactic reaction and histamine-antagonizing action [in guinea pigs] of betotastine besilate (TAU-284), a novel anti-allergic drug (TNB-HO-02). *Jpn Pharmacol Ther*. 1997;25(4):879-888.
3. Kaminuma O, Ogawa K, Kikkawa H, et al. A novel anti-allergic drug, betotastine besilate, suppresses interleukin-5 production by human peripheral blood mononuclear cells (TNB-HO-6). *Biol Pharm Bull*. 1998;21(4):411-413.
4. Kato M, Nishida A, Aga Y, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of central effect of the novel antiallergic agent betotastine besilate (TNB-HO-11). *Drug Res*. 1997;47(10):1116-1124.
5. Ohashi R, Tsukimoto M, Nakamura S, et al. Pharmacokinetic studies of bepotastine besilate (TAU-284) (I): Absorption, distribution, metabolism, and excretion in rats and dogs receiving a single oral dose (TNB-HE-1 aka TNB-HE-01). *Pharmacokinetics*. 1997;12(5):417-438.
6. Yato N, Murata T, Saito N, et al. Anti-allergic activity of betotastine besilate (TAU-284), a new anti-allergic drug (TNB-HO-01). *Folia Pharmacol Jpn*. 1997;110:19-29.
7. Ueno M, Inagaki N, Nagai H, Koda A. Antiallergic action of betotastine besilate (TAU-284) in animal models: A comparison with ketotifen. *Pharmacology* 1998;57:206-14.
8. Murata T. Effects of the new anti-allergy drug Betotastine Besilate (TAU-284) on experimental allergic rhinitis (TNB-HO-09). *Allergy* 1997;46:576-584.
9. Yokota H, Mizuuchi H, Maki T, Banno K, Sato T. Phase I Study of TAU-284; Single Oral Administration in Healthy Male Volunteers (TNB-TO-1). *Journal of Clinical Therapeutics & Medicines* 1997;13:1137-1153.
10. Kadosaka T, Shiraishi K, Mizuuchi H, Maki T, Banno K, Sato T. Phase I Study of TAU-284; Repeated oral administration in healthy male volunteers (TNB-TO-2). *Journal of Clinical Therapeutics & Medicine* 1997;13:1155-1168.
11. Ishibashi T, Kawashima M, Harada S, Suzuki Y. Phase I study of antiallergic agent, TAU-284 (Betotastine Besilate) - Study of inhibitory effect on intradermal reaction of Histamine (TNB-TO-05). *Journal of Clinical Therapeutics & Medicine* 1997;13:1187-1197.
12. Takahashi H, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H. Effects of bepotastine, cetirizine, fexofenadine, and olopatadine on histamine-induced wheal-and flare-response, sedation, and psychomotor performance. *Clin Exp Dermatol* 2004;29:526-32.
13. Simons FE. Advances in H1-antihistamines. *N Engl J Med* 2004;351:2203-17.
14. Gibbons RD. Adverse event rate for taste disturbance upon instillation for a multi-center randomized 6-week clinical safety trial of Bepotastine Besilate Ophthalmic solution 1.5% vs. Placebo. Illinois: University of Illinois at Chicago, 2008:1-21.

15. Williams JI et al. Prolonged Effectiveness of Bepotastine Besilate Ophthalmic Solution for the Treatment of Ocular Symptoms of Allergic Conjunctivitis. *J Ocular Pharmacology and Therapeutics* 2011; 27(4): 385-393.
16. Macejko TT et al. Multicenter Clinical Evaluation of Bepotastine Besilate Ophthalmic Solutions 1.0% and 1.5% to Treat Allergic Conjunctivitis. *American Journal of Ophthalmology* 2010;150:122–127.
17. Abelson MB, et al. Normal human tear pH by direct measurement. *Arch Ophthalmol.* 1981;99;301
18. Kida, T., et al. Bepotastine besilate, a highly selective histamine H1 receptor antagonist, suppresses vascular hyperpermeability and eosinophil recruitment in in vitro and in vivo experimental allergic conjunctivitis models. *Experimental Eye Research.* 2010;91;85-91
19. Williams, JI, et al. Non-clinical pharmacology, pharmacokinetics, and safety findings for the antihistamine bepotastine besilate. *Current Medical Research & Opinion* Vol. 26, No. 10, 2010, 2329–2338
20. Berdy, GJ, Oliff, HO. Clinical safety and efficacy of bepotastine besilate ophthalmic solution to treat allergic conjunctivitis. *Expert Review of Ophthalmology.* 5.5 (Oct. 2010): p595
21. Meier, EJ, et al. Integrated phase III trials of bepotastine besilate ophthalmic solution 1.5% for ocular itching associated with allergic conjunctivitis. *Allergy Asthma Proc.* 2012 May-Jun;33(3):265-74.
22. Bergmann MT, Williams JI, Gomes PJ. Treatment of allergic conjunctivitis with bepotastine besilate ophthalmic solution 1.5%. *Clin Ophthalmol.* 2014 Aug 13;8:1495-505.

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

RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

BEPREVE^{MC}

Solution ophtalmique à 1,5 % p/v de bésilate de bépôtastine

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

Pourquoi BEPREVE est-il utilisé?

BEPREVE est utilisé pour le traitement de la démangeaison associée à la conjonctivite allergique. La conjonctivite allergique est l'inflammation de l'œil provoquée par une réaction allergique aux allergènes tels que le pollen, la poussière domestique ou les squames d'animaux.

Comment BEPREVE agit-il?

BEPREVE réduit l'intensité des réactions allergiques en :

- (1) bloquant les effets de l'histamine (une substance chimique qui joue un rôle important dans les réactions allergiques), et en
- (2) stabilisant les mastocytes (cellules contenant de l'histamine et autres substances chimiques impliquées dans les réactions allergiques).

Quels sont les ingrédients de BEPREVE?

Ingrédient médicinal : bésilate de bépôtastine.

Ingrédients non médicinaux : chlorure de benzalkonium (comme agent de conservation), phosphate monobasique de sodium dihydraté, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium et eau.

BEPREVE est offert sous la forme posologique qui suit :

Solution ophtalmique (gouttes oculaires), 1,5% p/v.

Ne prenez pas BEPREVE si :

Vous êtes hypersensible à la bésilate de bépôtastine ou à l'un des ingrédients retrouvés dans la formulation du produit ou des composants du contenant.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre BEPREVE, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- **Si vous portez des lentilles cornéennes**

BEPREVE ne doit pas être utilisé pour traiter l'irritation liée aux lentilles cornéennes. BEPREVE ne doit pas être utilisé lorsque vous portez des lentilles cornéennes. Enlevez vos lentilles cornéennes avant d'utiliser BEPREVE. L'agent de conservation de BEPREVE, le chlorure de

benzalkonium, peut être absorbé par les lentilles cornéennes souples. Vous pouvez remettre vos lentilles 10 minutes après l'administration de BEPREVE.

- **Si vous êtes enceinte ou allaitez**

Si vous êtes enceinte ou planifiez de le devenir, consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser BEPREVE. Si vous allaitez, n'utilisez pas BEPREVE, car il peut passer dans le lait maternel.

Autres mises en garde à connaître :

BEPREVE est destiné uniquement pour utilisation dans les yeux.

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

Comment prendre BEPREVE :

Lors de l'usage de BEPREVE, faites attention pour que l'embout compte-gouttes du flacon ne touche pas vos yeux ou les surfaces avoisinantes pour minimiser la contamination possible de l'embout et du médicament.

Garder le flacon hermétiquement fermé entre les utilisations.

Si vous portez des lentilles de contact, retirez-les avant d'utiliser BEPREVE et ne les remettez pas pendant 10 minutes suivant l'utilisation de BEPREVE.

Dose habituelle :

La dose recommandée de BEPREVE est d'une goutte dans chaque œil affecté deux fois par jour.

Surdosage :

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

Dose oubliée :

Si vous oubliez d'utiliser BEPREVE, instillez une seule goutte dès que vous vous rappelez de l'oubli, puis reprenez votre schéma posologique normal. N'essayez pas de rattraper le nombre de gouttes oubliées en vous administrant plus d'une goutte à la fois.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à BEPREVE?

En prenant BEPREVE, vous pourriez ressentir d'autres effets secondaires que ceux qui figurent sur cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- Mal de tête
- Irritation oculaire

- Inflammation du nez ou de la gorge
- Changement dans votre sens du goût

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas	
RARE Réaction allergique: démangeaison, éruption cutanée, gonflement des lèvres, de la langue et/ou de la gorge			√

En cas de symptôme ou de malaise pénible non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au MedEffect; (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
 - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
 - Adresse postale : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse : 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au MedEffect. (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

Conservez à température ambiante, 15 °C -25 °C

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de BEPREVE :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php>); le site Web du fabricant (www.bausch.ca) ou téléphonez au 1-800-361-4261.

Le présent dépliant a été rédigé par Bausch & Lomb Incorporated.

Dernière révision <2016-07-22>