

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

GEL^{Pr} LOTEMAX^{MD}

(gel 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 rédaction :
22 décembre 2014

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

Numéro de contrôle : 170833

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DEST. AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	3
SOMMAIRE DES RENSEIGNEMENTS SUR LE PRODUIT.....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	12
SURDOSAGE.....	13
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	13
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	14
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	14
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	14
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	16
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	16
ÉTUDES CLINIQUES	17
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	22
MICROBIOLOGIE.....	29
TOXICOLOGIE	29
RÉFÉRENCES	34
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	36

GEL^{Pr} LOTEMAX^{MD}

(gel 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
Ophtalmique	Gel à 0,5 % p/p	Chlorure de benzalkonium à 0,003 % p/p <i>Pour en obtenir la liste complète, veuillez consulter la section « Formes posologiques, composition et conditionnement ».</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Le gel 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) :

Le gel Lotemax^{MD} ne doit pas être utilisé chez les enfants. L'innocuité et l'efficacité du gel 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'œil 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.

Le gel Lotemax^{MD} est indiqué pour un traitement à court terme uniquement (jusqu'à 14 jours). L'ordonnance initiale et le renouvellement de l'ordonnance du gel 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 le gel 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. Le gel 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**.

Le gel Lotemax^{MD} ne doit pas être utilisé en présence d'infections mycobactériennes, fongiques ou virales de l'œil (soupçonnées ou confirmées). Le gel Lotemax^{MD} pourrait supprimer la réponse de l'hôte et ainsi, augmenter le risque d'infections oculaires secondaires. L'utilisation du gel 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**.

Le gel Lotemax^{MD} n'a pas été étudié chez les femmes enceintes ou qui allaitent, mais il s'est révélé tératogène chez les animaux. Le gel 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 de 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 haut plafond. 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 œstrogènes, le phénobarbital, la phénytoïne et la rifampicine augmentent la clairance métabolique des stéroïdes surrenaliens, ce qui exige des ajustements posologiques. Toutefois, étant donné la très faible exposition générale à l'étabonate de lotéprednol lors de l'utilisation du gel 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-hypophysio-surrénalien (HHS). Toutefois, étant donné la très faible exposition générale à l'étabonate de lotéprednol lors de l'utilisation du gel Lotemax^{MD} conformément aux directives, il est peu probable que ces effets possibles se produisent. Voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**.

Ophthalmologie

Le gel Lotemax^{MD} doit être utilisé pour un traitement temporaire de courte durée. Si le gel 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 du gel 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. Le gel 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'œil (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 le gel Lotemax^{MD}.

Produit destiné à un usage ophtalmique topique uniquement :

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

Fonction sexuelle/reproduction

L'effet du gel 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 du gel 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 du gel Lotemax^{MD}. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières – Femmes enceintes.**

Populations particulières

Femmes enceintes :

Le gel 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 du gel 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 du gel 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 :

Le gel 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) :

Le gel Lotemax^{MD} ne doit pas être utilisé chez les enfants. L'innocuité et l'efficacité du gel 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 le gel 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 le gel Lotemax^{MD}, 409 patients ont reçu le gel Lotemax^{MD} pendant environ 14 jours et 404 patients ont reçu un placebo à la suite d'une chirurgie de la cataracte. L'incidence de tous les événements parmi le groupe recevant le gel Lotemax^{MD} a été semblable ou inférieure à celle du groupe témoin recevant le placebo. Des événements oculaires et non oculaires ont été signalés chez 17,4 % et 5,1 %, respectivement, des patients traités par le gel Lotemax^{MD}. Les taux correspondants pour les patients ayant reçu un placebo ont été de 25,2 % et de 3,5 %, respectivement.

Les réactions indésirables liées au gel 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. Les réactions oculaires les plus fréquemment signalées comme liées au traitement dans le groupe traité par le gel Lotemax^{MD} ont été la douleur oculaire, l'inflammation de la chambre antérieure et une sécrétion lacrymale accrue et elles ont toutes été signalées à une fréquence de 0,7 % (3/409). Chez les patients ayant reçu le placebo, ces taux étaient de 1,5 %, 0,7 % et 0 %, respectivement.

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 du gel Lotemax^{MD} pour le traitement de l'inflammation et de la douleur à la suite d'une chirurgie de la cataracte avec implantation d'une lentille intraoculaire (LIO). Les deux études étaient multicentriques, randomisées, à double insu contrôlées par placebo et à groupes parallèles. Des patients subissant une chirurgie courante non compliquée de la cataracte présentant des cellules inflammatoires dans la chambre antérieure grade 2 au minimum (6-15 cellules) ont été admis et répartis de façon aléatoire à l'étude A (N = 406) et à l'étude B (N = 407). Les patients pour qui on s'attendait devoir nécessiter le recours concomitant à des médicaments anti-inflammatoires ou qui présentaient une pression intraoculaire élevée de ≥ 21 mm Hg lors de la présélection et qui avaient une maladie oculaire grave/sérieuse ou toute autre maladie instable, étaient exclus des études. Au cours de ces études, 409 patients ont été exposés au gel Lotemax^{MD} 1,2.

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 : EIT oculaires chez ≥ 1 % des yeux à l'étude, deux groupes de traitement, avant recours à un antidote, analyses intégrées – population soumise à l'évaluation de l'innocuité

	Gel EL (N = 409)	Placebo (N = 404)	Valeur p ¹
Nombre total d'EI	97	148	
Nombre de patients présentant au moins 1 RD	71 (17,4 %)	102 (25,2 %)	0,006
MALADIES OCULAIRES	68 (16,6 %)	94 (23,3 %)	0,022
Inflammation de la chambre antérieure	15 (3,7 %)	24 (5,9 %)	0,142
Douleur oculaire	8 (2,0 %)	18 (4,5 %)	0,047
Photophobie	5 (1,2 %)	12 (3,0 %)	0,091
Sensation de corps étranger dans l'œil	8 (2,0 %)	8 (2,0 %)	> 0,999
Iritis	4 (1,0 %)	5 (1,2 %)	0,751
Sécheresse oculaire	3 (0,7 %)	4 (1,0 %)	0,724
Irritation oculaire	2 (0,5 %)	5 (1,2 %)	0,284
Myodésopsie	3 (0,7 %)	4 (1,0 %)	0,724
Vision trouble	2 (0,5 %)	5 (1,2 %)	0,284
Hémorragie conjonctivale	5 (1,2 %)	1 (0,2 %)	0,217
Sécrétion lacrymale accrue	6 (1,5 %)	0 (0,0 %)	0,031
Cellules inflammatoires dans la chambre antérieure	1 (0,2 %)	4 (1,0 %)	0,215
EXPLORATIONS			
Augmentation de la pression intraoculaire ²	4 (1,0 %)	10 (2,5 %)	0,113

¹ La valeur p est fondée sur la méthode exacte de Fisher.

² EI non survenus pendant le traitement aussi inclus (2 patients LE et 1 patient traité par placebo ont affiché une PIO élevée comme EIT, PIO accrue chez 11 patients signalée juste avant l'instillation du traitement et fin de l'événement le même jour).

Remarque : Un sujet était compté tout au plus une fois pour un terme préféré particulier (sauf pour le total d'EI).

L'incidence d'événements indésirables non oculaires a été faible. La céphalée a été signalée à un taux de 0,7 % (3 patients) chez les deux groupes (gel Lotemax^{MD} et placebo); la nausée a été signalée à un taux de 0,7 % chez le groupe traité par le gel Lotemax^{MD} et de 0,5 % chez le groupe recevant le placebo.

Un total de 9 événements indésirables graves survenus durant le traitement ont été signalés chez 7 patients (4 recevant le gel Lotemax^{MD} et 3 du groupe placebo); tous ces événements ont été réputés être non vraisemblablement liés ou non liés au médicament à l'étude. Dans le groupe traité par le gel Lotemax^{MD}, chacun des 4 patients a éprouvé un événement indésirable grave : œdème maculaire cystoïde modéré, diverticulite grave, cholécystite grave et infarctus du myocarde grave. Dans le groupe du placebo, 5 événements indésirables graves ont été signalés pour 3 patients : œdème maculaire cystoïde léger, bronchite grave avec exacerbation d'insuffisance cardiaque congestive systolique grave, déshydratation modérée et hypokaliémie modérée.

Pression intraoculaire

L'application de corticostéroïdes topique est associée à une augmentation de la PIO. La PIO 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 PIO de 5 à 9 mm Hg ont été observées chez 42 patients du groupe recevant le gel Lotemax^{MD} et chez 25 patients recevant le placebo (voir tableau ci-dessous). Trois patients, 2 du groupe recevant le gel 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 42 mm Hg par rapport à la valeur initiale pour un patient recevant le gel Lotemax^{MD} lors de la 6^e visite et de la 7^e visite (jours 15 et 18, après la chirurgie).

Tableau 2 : Incidence des augmentations de la PIO 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 = 403	N = 317	N = 261	N = 189	N = 403
≥ 10 mm Hg					
Gel EL	0 (0 %)	1 (0,5 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (0,5 %)
Placebo	0 (0 %)	1 (0,7 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (0,5 %)
De 5 à 9 mm Hg					
Gel EL	9 (4,5 %)	11 (6,0 %)	11 (6,7 %)	8 (6,2 %)	25 (12,4 %)
Placebo	5 (2,5 %)	3 (2,2 %)	2 (2,1 %)	3 (5,0 %)	10 (5,0 %)
Étude de base B	N = 406	N = 350	N = 296	N = 250	N = 406
≥ 10 mm Hg					
Gel EL	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (0,5 %)	1 (0,6 %)	1 (0,5 %)
Placebo	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
De 5 à 9 mm Hg					
Gel EL	4 (1,9 %)	8 (4,0 %)	10 (5,5 %)	6 (3,6 %)	17 (8,3 %)
Placebo	6 (3,0 %)	5 (3,3 %)	8 (7,0 %)	3 (3,5 %)	15 (7,5 %)

Dans l'une des études menées sur l'étabonate de lotéprednol en suspension à 0,5 %, il a signalé que l'étabonate de Lotéprednol à 0,5 % a moins d'effet sur la hausse de la PIO que l'acétate de prednisolone à 1,0 %. Cette enquête a été menée chez des sujets reconnus pour répondre par une PIO élevée à l'administration de corticostéroïdes oculaires. Dix-neuf sujets associés à une réaction de PIO aux corticostéroïdes oculaires ont été assignés de façon aléatoire pour recevoir Lotemax^{MD} (EL) en suspension à 0,5 % ou de l'acétate de prednisolone à 1,0 % (AP : PredForte^{MD}, Allergan) 4 fois par jours pendant une période allant jusqu'à 42 jours.³

La proportion de sujets du groupe AP affichant une augmentation significative de la PIO (≥ 10 mm Hg) était de 55 % (5/9), un taux beaucoup plus élevé que celui du groupe EL (1/10, 10 %). À la fin de la période d'exposition, la PIO moyenne était d'environ 20 mm Hg dans le groupe EL et de 27 mm Hg dans le groupe AP.

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

Troubles oculaires : sécheresse oculaire, myodésopsie, œdème cornéen, kératite ponctuée, opacification de la capsule postérieure

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 au médicament déclarées dans le cadre de la pharmacovigilance

Depuis le lancement du gel Lotemax^{MD} en 2012 aux É.-U., aucune réaction indésirable grave n'a été signalée.

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.

Après 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 d'événements indésirables qualifiés 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 événements 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.

De nombreux médicaments ont été utilisés en concomitance lors des études cliniques sur le gel Lotemax^{MD} étant donné que la majorité de la population à l'étude était âgée de plus de 65 ans. Les médicaments non oculaires les plus fréquents ont été ceux prescrits pour le système cardiovasculaire : inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, inhibiteurs de l'ECA et agents bêta-bloquants. La plupart des médicaments oculaires ont été prescrits pour l'état pathologique sous-jacent (après la chirurgie de la cataracte), dont des antibiotiques topiques ou, dans quelques cas, des agents hypotensifs oculaires. Aucun des événements signalés n'était associé à un effet nocif de la combinaison des médicaments à l'étude et de ceux non à l'étude, et aucune interaction médicamenteuse n'a été signalée. Dans le même ordre d'idée, lors des études sur l'EL en suspension et sous forme d'onguent, aucune interaction médicamenteuse nocive n'a été signalée.

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

Inverser le flacon fermé et l'agiter une fois pour remplir l'embout avant d'instiller les gouttes. Aucune agitation n'est requise pour remettre en suspension le médicament étant donné qu'il est réparti uniformément dans la formule en gel sans qu'il se précipite.

Appliquer 1 à 2 gouttes du gel Lotemax^{MD} dans le sac conjonctival de l'œil affecté 4 fois par jour à compter du lendemain de 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

Gel Lotemax^{MD}

Le gel Lotemax^{MD} doit être conservé à la verticale entre 15 – 25 °C (59 – 77 °F).

Utiliser uniquement si le manchon imprimé est intact.

Il faut aviser les patients d'inverser le flacon fermé et de l'agiter une fois pour remplir l'embout avant d'instiller les gouttes.

Il faut aviser les patients d'éviter que l'embout du compte-gouttes touche aucune surface, ce qui pourrait contaminer le gel

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

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

Si de la douleur se manifeste ou si 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 (dont Lotemax^{MD} en suspension, Alrex^{MD}, Zylet^{MD} et l'onguent Lotemax^{MD}), aucun cas de surdosage n'a été signalé.

Un surdosage aigu est invraisemblable par la voie ophtalmique, particulièrement lors de l'usage d'un gel ophtalmique.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Les corticostéroïdes provoquent de nombreux effets anti-inflammatoires potentiels.

Ils suppriment l'infiltration cellulaire, la dilatation capillaire, la prolifération de fibroblastes, le dépôt de collagène et, éventuellement, la formation de cicatrices; ils stabilisent les membranes intracellulaires et extracellulaires; ils accroissent aussi la synthèse des lipocortines qui bloquent la phospholipase A2 et inhibent la synthèse de l'histamine dans les mastocytes. L'inhibition de la phospholipase A2 prévient la conversion des phospholipides en acide arachidonique, une étape cruciale de la cascade inflammatoire. Les corticostéroïdes augmentent aussi l'enzyme histaminase et modulent les facteurs de transcription présents dans le noyau des mastocytes. Les corticostéroïdes médient principalement leurs effets anti-inflammatoires par la modulation du récepteur des glucocorticoïdes (GR) cytosoliques et le complexe corticostéroïdes-GR intervient dans diverses voies. Une recherche plus poussée est en cours sur le mécanisme d'action.⁴

Pharmacodynamie

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

L'étabonate de lotéprednol est dérivé d'un métabolite actif de la prednisolone, l'acide cortiémique, selon l'approche du métabolite inactif.^{5,6} Plus particulièrement l'EL a été conçu avec un ester de chlorométhyle 17-β, mais sans le groupe cétone présent à la position 20 pour d'autres corticostéroïdes, comme la prednisolone. La fonction biologiquement labile de l'ester de chlorométhyle 17-β conjuguée à une fonction labile de l'éthylcarbonate 17-α débouchent sur le métabolisme de l'étabonate de lotéprednol sous la forme de carboxylate 17-β (PJ-91, Δ1 d'étabonate d'acide cortiémique) et, subséquentement à PJ-90 (Δ1 d'acide cortiémique).

Pharmacocinétique

L'exposition systémique à l'étabonate de lotéprednol à la suite de l'administration du gel 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 Δ1 d'étabonate d'acide cortiémique (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 œil de 10 patients, 8 fois par jour pendant 2 jours ou 4 fois par jour pendant 42 jours.

On ne s'attend pas à ce que l'exposition systémique maximale au lotéprednol à la suite de l'administration du produit en gel quatre fois par jour surpasse les taux d'exposition atteints par Lotemax^{MD} en suspension à raison de jusqu'à deux gouttes quatre fois par jour.⁷

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à la verticale entre 15 et 25 °C (59 et 77 °F) jusqu'à 28 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 le gel Lotemax^{MD}.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Le gel Lotemax^{MD} à 0,5 % est un gel ophtalmique stérile disponible dans un flacon de plastique de polyéthylène de faible densité blanc avec embout compte-gouttes blanc à libération contrôlée doté d'un capuchon de polypropylène rose dans le format suivant : 5 g dans un flacon de 10 mL.

Le gel Lotemax^{MD} à 0,5 % est un gel au repos et un liquide lors de l'instillation dans l'œil. Le produit ne se précipite pas.

Les ingrédients non médicinaux sont les suivants : acide borique, EDTA de disodium dihydraté, glycérine, polycarbophile, propylèneglycol, chlorure de sodium, tyloxapol, eau pour injection et hydroxyde de sodium pour l'ajustement à un pH entre 6 et 7. L'agent de conservation est le chlorure de benzalkonium à 0,003 % p/p. La glycérine et le propylèneglycol sont ajoutés comme humectants/lubrifiants pour rehausser le confort de la formule.

Le gel Lotemax^{MD} à 0,5 % est une formule en phase aqueuse continue contenant un agent gélifiant (le polycarbophile) assurant ses propriétés semi-solides et résultant dans un matériau solide au repos et à un liquide sous la contrainte de cisaillement. La formule s'écoule sous ces contraintes de cisaillement.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

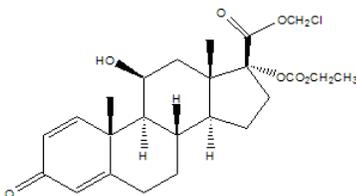
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : étabonate de lotéprednol

Nom chimique : chlorométhyl 17 α -[(éthoxycarbonyl)oxy]-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 du gel 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 du gel EL à son placebo dans le traitement de l'inflammation et de la douleur à la suite d'une chirurgie de la cataracte.^{1,2}

Caractéristiques démographiques et modèle des études

La population des deux études se composait de 813 adultes (âgée de 30 à 91 ans) ayant subi une chirurgie de routine, non compliquée, de la cataracte. Pour être admissible à la randomisation, chaque sujet devait présenter des cellules inflammatoires de la chambre antérieure d'au moins de grade 2 (6-15 cellules) sur une échelle de 0-4 le jour 1 suivant l'opération.

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 étaient 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 le 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	Multi-centrique, répartition aléatoire, double insu, contrôlée par placebo, avec groupe parallèle Les sujets admis avaient des cellules inflammatoires dans la CA d'au moins de grade 2 au départ (jour 1 après l'opération)	Gel EL, à 0,5 %, placebo 1 à 2 gouttes dans l'œil à l'étude QID à intervalles d'environ 4 heures pendant 14 jours	Gel EL : 203/199 Placebo : 203/198	71 ans (36 – 91)	175 M 231 F

Étude B	Multi-centrique, répartition aléatoire, double insu, contrôlée par placebo, avec groupe parallèle Les sujets admis avaient des cellules inflammatoires dans la CA d'au moins de grade 2 au départ (jour 1 après l'opération)	Gel EL, à 0,5 %, placebo 1 à 2 gouttes dans l'œil à l'étude QID à intervalles d'environ 4 heures pendant 14 jours	Gel EL : 206/204 Placebo : 201/196	70 ans (30 – 89)	174 M 233 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 1 ou 2 gouttes 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 dans la chambre antérieure à la visite 5 (jour 8 suivant l'opération) suivi de la proportion de sujets présentant aucune douleur (score 0) à la visite 5 (jour 8 suivant l'opération). Les paramètres secondaires d'évaluation de l'efficacité étaient la proportion de sujets présentant une résolution complète des cellules inflammatoires et/ou des protéines dans la chambre antérieure à chaque visite et le changement par rapport aux valeurs de départ des cellules inflammatoires et des protéines présentes dans la chambre antérieure et aucune douleur (score 0) à chaque visite. Les paramètres d'innocuité englobaient l'incidence d'événements indésirables (EI), le changement par rapport aux données de départ de la pression intraoculaire (PIO) et de l'acuité visuelle, de l'ophtalmoscopie et l'absence/présence de signes oculaires et symptômes oculaires. Les symptômes oculaires étaient pris en compte tant dans l'évaluation de l'innocuité et dans celle de l'efficacité.

La réussite du traitement dans le cadre de chaque étude était définie comme suit : résolution complète des cellules inflammatoires dans la chambre antérieure à la visite 5 (jour 8 suivant l'opération), après environ 7 jours de posologie QID. Tout score de concentration de cellules inflammatoires supérieur à 0 au jour 8 était considéré comme étant un échec du traitement. Les sujets pour qui des données manquaient à la visite 5 (jour 8 suivant l'opération) ou ceux qui ont dû recourir un 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 postopératoire 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) à la visite 5 (jour 8 suivant l'opération), 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		
	Gel EL (N = 203)	Placebo (N = 203)	Écart (IC 95 %) ^b / Valeur p ^c	Gel EL (N = 206)	Placebo (N = 201)	Écart (IC 95 %) ^b / Valeur p ^c
Résolution complète des concentrations de cellules inflammatoires à la visite 5 (jour 8 suivant l'opération) ^a						
Oui	62 (30,5 %)	33 (16,3 %)	14,3 %	64 (31,1 %)	28 (13,9 %)	17,1 %
Non	141 (69,5 %)	170 (83,7 %)	(5,7 %, 22,9 %)	142 (68,9 %)	173 (86,1 %)	(8,7 %, 25,6 %)
Sujets n'ayant pas eu recours à un médicament de secours	122	100	< 0,001	134	124	< 0,001
Sujets ayant eu recours à un médicament de secours	17	70		6	47	
Sujets avec données manquantes	2	0		2	2	
Score 0 (aucune) douleur à la visite 5 (jour 8 suivant l'opération) ^a						
Oui	148 (72,9 %)	85 (41,9 %)	31,0 %	156 (75,7 %)	92 (45,8 %)	30,0 %
Non	55 (27,1 %)	118 (58,1 %)	(21,4 %, 40,7 %)	50 (24,3 %)	109 (54,2 %)	(20,4 %, 39,5 %)
Sujets n'ayant pas eu recours à un médicament de secours	36	48	< 0,001	42	60	< 0,001
Sujets ayant eu recours à un médicament de secours	17	70		6	47	
Sujets avec données manquantes	2	0		2	2	

^a Les sujets pour qui il manquait des données et ceux ayant eu recours à un 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. La valeur Pearson était le résultat primaire. Le score 0 (aucune) douleur était testé uniquement si la résolution complète des concentrations de cellules inflammatoires était significative au niveau 0,05.

Dans les deux études, le gel Lotemax^{MD} a obtenu une incidence statistiquement plus élevée de résolution des concentrations de cellules inflammatoires au jour 8 suivant l'opération (30,5 - 31,1 % c. 16,3 - 13,9 %) et il a aussi obtenu une incidence statistiquement plus élevée de sujets sans aucune douleur au jour 8 suivant l'opération (72,9 - 75,7 % c. 41,9 - 45,8 %).^{1,2}

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. Le gel Lotemax^{MD} était supérieur au placebo pour le traitement de l'inflammation postopératoire, tel qu'il a été déterminé par la résolution complète des concentrations de cellules inflammatoires à la visite 5 (jour 8 suivant l'opération). De plus, le gel 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. 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) à la visite 5,

(les sujets chez qui il manquait des données et les sujets ayant eu recours à un 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

	Gel EL (N = 409)	Placebo (N = 404)	Écart (IC 95 %)^{b/} Valeur p^c
Résolution complète des concentrations de cellules inflammatoires à la visite 5 (jour 8 suivant l'opération)^a			
Oui	126 (30,8 %)	61 (15,1 %)	15,7 %
Non	283 (69,2 %)	343 (84,9 %)	(9,8 %, 21,6 %)
Sujets n'ayant pas eu recours à un médicament de secours	256	224	< 0,001
Sujets ayant eu recours à un médicament de secours	23	117	
Sujets avec données manquantes	4	2	
Score 0 (aucune) douleur à la visite 5 (jour 8 suivant l'opération)^a			
Oui	304 (74,3 %)	177 (43,8 %)	30,5 %
Non	105 (25,7 %)	227 (56,2 %)	(23,8 %, 37,2 %)
Sujets n'ayant pas eu recours à un médicament de secours	78	108	< 0,001
Sujets ayant eu recours à un médicament de secours	23	117	
Sujets avec données manquantes	4	2	

^a Les sujets pour qui il manquait des données et ceux ayant eu recours à un 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. La valeur Pearson était le résultat primaire. Le score 0 (aucune) douleur était testé uniquement si la résolution complète des concentrations de cellules inflammatoires était significative au niveau 0,05.

Les résultats des évaluations des paramètres secondaires concordent avec les évaluations des paramètres primaires. Un nombre significativement supérieur de sujets ayant reçu de façon aléatoire le gel Lotemax^{MD} comparativement à ceux ayant reçu de façon aléatoire le placebo présentaient une résolution complète des concentrations des cellules inflammatoires dans la chambre antérieure lors de toutes les visites postopératoires, sauf à la visite 4, jour 3 suivant l'opération. La résolution complète des protéines dans la chambre antérieure a été significativement meilleure avec le gel Lotemax^{MD} qu'avec le placebo lors de toutes les visites postopératoires; de plus, la résolution complète des cellules inflammatoires et des protéines dans la chambre antérieure évaluées ensemble a été significativement meilleure avec le gel Lotemax^{MD} qu'avec le placebo lors de toutes les visites postopératoires, jour 3 suivant l'opération. L'efficacité du traitement pour la douleur oculaire était significativement meilleure que celle du placebo lors de toutes les visites postopératoires. Le score moyen (SD) de départ pour les cellules inflammatoire dans la chambre intérieure était de 2,3 (0,48) et de 2,3 (,46), respectivement, dans le groupe traité par le gel Lotemax^{MD} et le groupe recevant le placebo. Le changement moyen par rapport aux valeurs de départ sur le plan des scores d'inflammation de la chambre antérieure a affiché une amélioration dans les deux groupes, soit un changement moyen (SD) de -0,8 (0,73), -1,3 (0,89), -1,6 (0,94) et -1,6 (0,96) pour le groupe traité par le gel

Lotemax^{MD}, et un changement moyen de -0,4 (0,87), -0,6 (1,05), -0,8 (1,14) et -0,8 (1,17) pour le groupe ayant reçu le placebo aux visites 4 à 7, respectivement. Les changements moyens ont été constamment et significativement supérieurs pour le groupe traité par le gel Lotemax^{MD} à chacune de ces visites ($P < 0,001$).

On a déterminé la tolérabilité des médicaments à l'étude à partir de l'évaluation des symptômes oculaires suivants, au départ et à chaque visite : écoulement, sécheresse, démangeaisons, photophobie et larmoiement. On a évalué et coté la douleur oculaire selon une échelle de 0 à 5 (0 = aucune, 5 = grave), tandis que la photophobie, les démangeaisons, le larmoiement, la sécheresse et les écoulements ont été cotés individuellement selon une échelle de 0 à 3 (0 = absence, 3 = grave). On a comparé les symptômes oculaires entre les groupes de traitements, tant en terme de gravité qu'en termes de changements par rapport aux valeurs de départ. Aux fins de ces analyses, les sujets ayant eu recours à un médicament de secours avant la visite d'évaluation étaient exclus.

En ce qui a trait aux écoulements, à la sécheresse et aux démangeaisons oculaires, une majorité de patients (plus de 89 %, plus de 96 % et au moins 96 %, respectivement) n'éprouvaient aucun symptôme ou des symptômes légers au départ (visite 3) et ces symptômes se sont améliorés ou n'ont pas changé par rapport aux valeurs de départ lors des visites de suivi, sans aucune différence significative entre les groupes de traitement dans la plupart des cas, sauf ces exceptions : à la visite 5 (jour 8 suivant l'opération), il y avait une différence significative entre les groupes de traitement au niveau de la gravité des écoulements oculaires en faveur du placebo ($p = 0,012$). Lors des visites 4 à 6, les démangeaisons étaient inchangées ou s'étaient améliorées par rapport aux valeurs de départ chez un nombre significativement plus élevé de sujets du groupe traité par le gel Lotemax^{MD} que du groupe recevant le placebo.

Au départ, une certaine douleur oculaire (surtout minime ou légèrement) avait été signalée par 52,8 % et 51,2 %, respectivement, des patients du groupe traité par le gel Lotemax^{MD} et ceux du groupe recevant le placebo. On a observé une différence significative entre les groupes de traitement lors des visites 4 à 6 (jours 3, 8 et 15 suivant l'opération) tant au niveau de la gravité de la douleur oculaire et de son changement par rapport aux valeurs de départ en faveur du gel Lotemax^{MD}. La douleur oculaire s'est améliorée ou n'a pas changé par rapport aux valeurs de départ chez 90,2 % et 74,1 % des patients lors de la visite 4, $p < 0,001$, chez 90,8 % et 78,2 % des patients lors de la visite 5, $p < 0,001$, et chez 96,5 % et 88,7 % des patients lors de la visite 6, $p < 0,001$, respectivement pour le groupe traité par le gel Lotemax^{MD} et celui recevant le placebo.

Au départ, la photophobie et le larmoiement étaient des symptômes absents ou légers chez plus de 75 % et chez plus de 87 % des patients, respectivement. Lors des visites 4 à 6 (jours 3, 8 et 15 suivant l'opération), on a observé une différence significative entre les groupes de traitement, tant au niveau de la gravité de la photophobie et de son changement par rapport aux valeurs de départ en faveur du gel Lotemax^{MD}. Des résultats semblables ont été observés pour le larmoiement, sauf lors de la visite 6 (jour 15) sur le plan du changement par rapport aux valeurs de départ alors que le niveau de signification statistique n'a pas été atteint malgré une forte tendance ($p = 0,054$).

Un moins grand nombre de sujets du groupe recevant le gel Lotemax^{MD} a eu recours à un médicament de secours (36,2 % contre 66,6 %) et quelques-uns ont subi un événement oculaire

indésirable (17,4 % contre 25,2 %; $P < 0,006$) pendant le traitement avec le médicament à l'étude. L'événement oculaire indésirable le plus fréquent associé au gel Lotemax^{MD} a été l'inflammation de la chambre antérieure (3,7 % contre 5,9 %, respectivement, chez le groupe traité par le gel Lotemax^{MD} et le groupe recevant le placebo, $p = 0,142$). Les seuls événements indésirables oculaires survenus durant le traitement s'étant produit à des taux statistiquement différents entre les groupes de traitement ont été la douleur oculaire, 2,0 % contre 4,5 %, $p = 0,047$, et la sécrétion lacrymale accrue, 1,5 % contre 0,0 %, $p = 0,031$. La douleur oculaire a été signalée moins fréquemment et la sécrétion lacrymale accrue plus fréquemment dans le groupe traité par le gel Lotemax^{MD} que dans le groupe recevant le placebo.

La pression intraoculaire (PIO) moyenne pour tous les yeux à l'étude a été constamment légèrement moindre par rapport aux valeurs de départ lors de toutes les visites de suivi dans les deux groupes de traitement. Trois patients ont présenté une augmentation de la pression intraoculaire de ≥ 10 mm Hg (2 pour le gel Lotemax^{MD}; 1 pour le placebo) avant le recours à un médicament de secours. Les résultats sur les plans de l'acuité visuelle (AV) et de l'ophtalmoscopie avec pupille dilatée ont été semblables pour les deux groupes. **Voir Réactions indésirables du médicament lors des études cliniques.**

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

La substance médicamenteuse d'étabonate de lotéprednol (EL) est un analogue de la prednisolone qui a été mise au point pour être employée pour l'inflammation oculaire. L'EL a été conçu selon le concept des médicaments rétrométaboliques à partir d'un métabolite inactif de la prednisolone, Δ_1 -d'acide cortiénique. Plus particulièrement l'EL a été conçu avec un ester de chlorométhyle 17- β , mais sans le groupe cétone présent à la position 20 pour d'autres corticostéroïdes, comme la prednisolone. L'EL est le seul corticostéroïde d'usage clinique manquant une cétone dans la 20^e position de carbone. La fonction biologiquement labile de l'ester de chlorométhyle 17- β conjuguée à une fonction labile de l'éthylcarbonate 17- α débouchent sur le métabolisme de l'étabonate de lotéprednol sous la forme de carboxylate 17- β (PJ-91, Δ_1 d'étabonate d'acide cortiénique) et, subséquemment à PJ-90 (Δ_1 d'acide cortiénique). Les métabolites PJ-91 et PJ-90 sont inactifs, car ils ne se lient pas au récepteur des glucocorticoïdes. Le métabolisme de l'EL par les enzymes situées partout dans le corps, dont le sang et/ou le foie, minimise l'exposition systémique à l'EL, ce qui diminue donc la vraisemblance d'effets secondaires systémiques. De plus, le métabolisme local de l'EL par les estérases situées dans l'œil constitue une explication probable de la raison pour laquelle l'EL possède une propension moindre d'augmentation de la PIO que les autres stéroïdes.^{6,8,9}

Les résultats des études de liaison compétitives indiquent que l'étabonate de lotéprednol (EL) a une affinité de liaison pour les récepteurs des 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. Par contre, les métabolites de l'étabonate de lotéprednol, PJ-90 et PJ-91, ne se lient pas au récepteur des glucocorticoïdes.

On a démontré l'activité anti-inflammatoire primaire de l'EL dans plusieurs systèmes *in vivo*. On a mené des études dans trois modèles d'inflammation oculaire antérieure (*i.e.*, rupture de la barrière hémato-aqueuse provoquée par paracentèse, uvéite aiguë et chronique et inflammation

cornéenne) afin d'évaluer les propriétés anti-inflammatoire de l'EL administré par voie oculaire topique. 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. De plus, l'EL s'est montré efficace dans les modèles d'inflammation non oculaire (*p. ex.*, œdème de l'oreille provoqué par l'huile de croton, enflure des pattes provoquée par la carraghénane, perméabilité vasculaire provoquée par l'histamine, granulome provoqué par des boulettes de coton et anaphylaxie cutanée passive homologue).

Pharmacodynamie primaire – Oculaire

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

Modèles d'inflammation oculaire chez les lapins

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pharmacodynamie primaire – Non oculaire

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

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

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

Pharmacodynamie secondaire

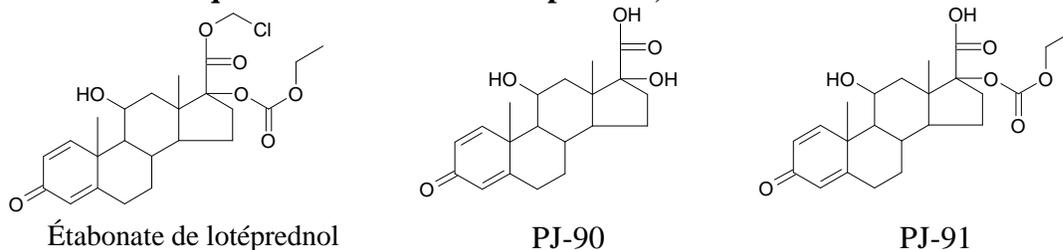
Les effets pharmacologiques secondaires ont démontré le risque moindre de l'EL de provoquer des effets indésirables lorsqu'il est administré localement. Dans le cadre de ces études, on a évalué l'effet potentiel de l'EL sur la guérison des plaies (peau et cornée) et la formation de cicatrices (*in vitro* et *in vivo*), la pression intraoculaire (*in vivo*), l'épaisseur de la peau et le poids du thymus (*in vivo*). Dans le modèle de guérison des plaies cornéennes, tout comme c'est le cas pour les autres corticostéroïdes, l'EL a diminué la formation de cicatrices, inhibé l'infiltration des cellules inflammatoires et inhibé la prolifération des fibroblastes. L'EL a également réduit la force de traction de la cicatrice subséquente jusqu'à une étendue semblable à celle de la prednisolone mais moindre que celle observée pour la dexaméthasone. Dans le modèle de guérison des plaies cutanées, l'EL n'a pas réduit le taux de guérison des plaies alors que ce fut le cas pour deux stéroïdes, le BMV et le prednicarbate. Aucun effet net sur la pression intraoculaire n'a été remarqué pour l'EL. 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. L'administration cutanée topique d'EL a entraîné une diminution du poids de la peau mais n'a pas affecté le poids du thymus, contrairement à 17-butyrate d'hydrocortisone et au 17-valérate de bétaméthasone qui ont affectés les deux tissus.

Dans l'ensemble, les résultats de ces études confirment la classification de l'EL comme stéroïde anti-inflammatoire topique. Selon le modèle, les effets anti-inflammatoires de l'EL ont été semblables à ceux des autres corticostéroïdes mis à l'essai ou inférieurs à la suite d'une application directe sur le site enflammé.

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.

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 de Lotemax^{MD} en suspension. Des niveaux quantifiables d'EL ont été observés tout au long de la période d'échantillonnage de 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. À l'exception d'un lapin ayant affiché une concentration mesurable de PJ-91 deux heures après l'administration de la dose, 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 de Lotemax^{MD} en suspension à des lapins Fauve de Bourgogne

Tissu	Paramètres PC	EL	PJ-91	PJ-90
Conjonctive	Cmax (µg/g)	3,62 ± 5,47	0,0466 ± 0,0574	0,00634 ± 0,00593
	Tmax (h)	1,5	0,083	0,083
	ASC (0-24 h) (µg*h/g)	6,10	0,0268	0,00400
Cornée	Cmax (µg/g)	1,40 ± 1,45	0,457 ± 0,252	0,0925 ± 0,0528
	Tmax (h)	1	0,083	0,083
	ASC (0-24 h) (µg*h/g)	3,30	0,397	0,0758
Humeur aqueuse	Cmax (µg/mL)	0,0293 ± 0,00805	0,0541 ± 0,0208	0,0199 ± 0,00753
	Tmax (h)	0,5	0,25	0,25
	ASC (0-24 h) (µg*h/mL)	0,0838	0,0628	0,0222
Plasma	Cmax (ng/mL)	0,354 ± 0,0326	NC	NC
	Tmax (h)	0,25	NC	NC
	ASC (0-24 h) (ng*h/mL)	0,800	NC	NC

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

Conformément aux autres formules à base de polycarbophile, l'EL est resté sur la surface oculaire pendant 24 heures suivant l'administration du gel Lotemax^{MD}. On a évalué les effets pharmacocinétiques oculaires de l'EL à la suite d'une administration oculaire topique unique de gel Lotemax^{MD} à des lapins. Les résultats indiquent que l'exposition oculaire à l'EL est semblable ou quelque peu supérieure à celle observés pour Lotemax^{MD} en suspension.¹⁰

Paramètres pharmacocinétiques de l'EL à la suite d'une administration oculaire topique unique de gel Lotemax^{MD} (0,5 %) à des lapins pigmentés

Tissu	Cmax ^a (µg/g)	Tmax (h)	ASC(0-t) (µg*h/g)
Liquide lacrymal	1560 ± 1420	0,25	872
Conjonctive	4,03 ± 2,42	0,0833	18,2
Cornée	2,18 ± 0,685	0,0833	5,44
Humeur aqueuse ^b	0,0138 ± 0,00604	0,5	0,0157
Iris/Corps ciliaire	0,162 ± 0,0384	0,5	0,282
Plasma	7,30 ± 6,79 (ng/mL)	1,5	6,77 ± 4,62 (ng*h/mL)

^a Les valeurs Cmax représente la concentration moyenne d'EL ± DS

^b Les unités pertinentes pour l'humeur aqueuse sont µg/mL pour la Cmax et µg*h/mL pour l'ASC(0-t)

L'effet de l'administration concomitante du gel 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 ^{14}C (5 mg/kg) à des rats Sprague-Dawley (SD) (5 mâles/groupe), les concentrations d'EL marqué au ^{14}C dans le sang étaient relativement faibles et constantes (20 à 33 ng/mL) pendant la période de prélèvement de 5 heures. De tous les tissus analysés au cours de cette étude, c'est dans le foie que les concentrations d'EL et de PJ-91 étaient les plus élevées, avec des concentrations maximales d'environ 1,9 $\mu\text{g/g}$ pour l'EL et de 1,3 $\mu\text{g/g}$ 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.

Paramètres pharmacocinétiques de 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 (mL/min/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
Bétaméthasone	89

La liaison de l'EL (6,2 à 18,5 µg/mL) et du métabolite PJ-91 (5 à 15 µg/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 ± É.-T. de 95,3 ± 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

Une étude portant sur des doses oculaires répétées a été menée pour évaluer la tolérance des yeux au gel d'EL à 0,4 % et 0,7 % chez des lapins blancs de Nouvelle-Zélande à la suite d'une posologie QID pendant 28 jours. Aucun effet oculaire localisé associé au gel d'EL n'a été observé dans aucune des deux doses. Les effets systémiques de l'EL englobaient les effets de la classe des corticostéroïdes, soit de faibles gains de poids corporel et l'atrophie corticosurrénale. L'atrophie télogène du follicule pileux des paupières (mais non des cils) a été associée à l'exposition cutanée à l'EL.

Deux études portant sur des doses oculaires répétées ont été menées pour évaluer la tolérance des yeux à l'onguent d'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 d'EL à 0,5 % n'a été observé dans aucune des études. Cependant, on a observé une rougeur de la conjonctive, un chémosis 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 de la tobramycine à 0,3 % ou d'EL à 0,5 % en association avec de 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 µL) 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'œil traité des animaux recevant l'EL à 0,5 %. Un petit nombre d'animaux ayant reçu l'EL à 0,1 % ont présenté des anomalies du stroma, mais uniquement à la semaine 52. On a signalé une certaine augmentation de la pression intraoculaire (≥ 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 % présentaient 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 fœtus vivants et faible survie des fœtus et des petits).

Des signes nets de toxicité ont été observés pour les fœtus et les petits de la génération 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 méningocèle (anomalie majeure) chez certains fœtus et une incidence accrue d'anomalies de l'artère carotide commune gauche (anomalie mineure). Dans le groupe recevant la dose de 0,5 mg/kg/jour, on a suggéré une augmentation de la fréquence d'anomalies de l'artère carotide commune gauche, mais il n'y a eu aucun effet indésirable majeur sur le développement embryonnaire ou fœtal aux doses de 0,1 ou de 0,5 mg/kg/jour d'EL. La dose de 0,5 mg/kg/jour correspond à environ 8 fois la dose clinique de 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. Rajpal RK, Roel L, Siou-Mermet R, et al. Efficacy and safety of loteprednol etabonate 0.5% gel in the treatment of ocular inflammation and pain after cataract surgery. *J. Cataract Refract Surg.* 2013; 39: 158-167 (Étude n° 576)
2. Fong R, Leitritz M, Siou-Mermet R, et al. Loteprednol etabonate gel 0.5% for postoperative pain and inflammation after cataract surgery: results of a multicenter trial. *Clin Ophthalmol.* 2012; 6: 1113-1124 (Étude n° 577)
3. Bartlett JD, Horwitz B, Laibovitz R, Howes JF. IOP response to loteprednol etabonate in known steroid responders. *J Ocular Pharmacol.* 1993;9:157-165.
4. Comstock T, DeCorey HH. Advances in Corticosteroid Therapy for Ocular Inflammation: Loteprednol Etabonate. *Intl Jour Inflammation.* 2012.2012, Article ID 789623, 11 pages.
5. Bodor N. Soft drugs: principles and methods for the design of safe drugs. *Med Res Rev* 1984;4:449-469.
6. Bodor N, Loftsson T, Wu WM. Metabolism, distribution, and transdermal permeation of a soft corticosteroid, loteprednol etabonate. *Pharm Res* 1992; 9:1275-1278.
7. Howes J, Novack GD. Failure to detect systemic levels, and effects of loteprednol etabonate and its metabolite, PJ-91, following chronic ocular administration. *J Ocular Pharmacol Ther.* 1998;14:153-158 (Étude n° 120)
8. Druzgala P, Wu WM, Bodor N. Ocular absorption and distribution of loteprednol etabonate, a soft steroid, in rabbit eyes. *Curr Eye Res* 1991 10(10):933-937.
9. Manabe S, Bucaia, R, Cerami A. Nonenzymatic addition of glucocorticoids to lens proteins in steroid-induced cataracts. *J Clin Invest* 1984; 74(5):1803-1810.
10. Hochhaus G, Chen LS, Ratka A, et al. Pharmacokinetic characterization and tissue distribution of the new glucocorticoid soft drug loteprednol etabonate in rats and dogs. *J Pharm Sci* 1992;81:1210-5.
11. Bodor N, Wu WM, Murakami T, Engel S. Soft drugs. 19. Pharmacokinetics, metabolism and excretion of a novel soft corticosteroid, loteprednol etabonate, in rats. *Pharm Res* 1995;12:875-9.
12. Akpek, E.K., Vittitow, J., Verhoeven, R.S. *et. al.* Ocular surface distribution and pharmacokinetics of a novel ophthalmic 1% azithromycin formulation. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2009; 25(5):433-439.
13. Si, E.C., Bowman, L.M., and Hosseini, K. Pharmacokinetic comparisons of bromfenac in DuraSite and Xibrom. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2011; 27(1):61-66.

14. Lehr, C-M., Lee, Y-H., and Lee, V.H.L. Improved ocular penetration of gentamicin by mucoadhesive polymer polycarbophil in the pigmented rabbit. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1994; 35(6):2809-2814.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Gel^{Pr} Lotemax^{MD}

(gel 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 du gel 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 du gel 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 :

Le gel 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 :

Le gel 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 le gel Lotemax^{MD} :

- Si vous êtes allergique au lotéprednol, à tout ingrédient retrouvé dans le gel 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 :

Acide borique, EDTA de disodium dihydraté, glycérine, polycarbophile, propylène glycol, chlorure de sodium, tyloxapol, eau pour injection et hydroxyde de sodium. L'agent de conservation est le chlorure de benzalkonium à 0,003 % p/p.

La présentation :

Gel ophtalmique stérile à 0,5 % p/p.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT d'utiliser le gel 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 le gel 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 du gel Lotemax^{MD}, consultez votre médecin.
- Vous êtes enceinte ou planifiez le devenir. Les femmes enceintes ne devraient pas utiliser le gel 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 le gel 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 le gel 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 le gel Lotemax^{MD}.

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

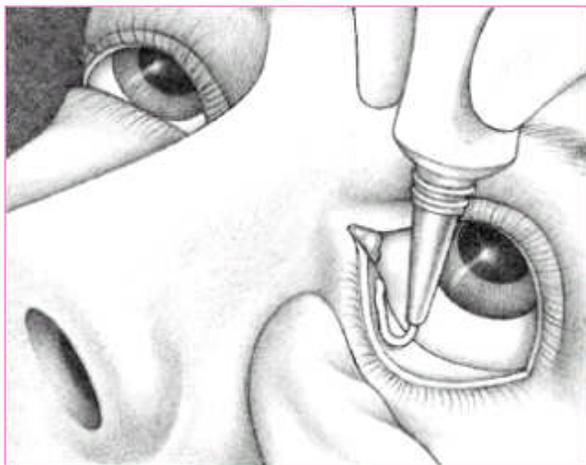
UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Pour les adultes seulement.

Inversez le flacon fermé et agitez-le une fois pour remplir l'embout avant d'instiller les gouttes.

Appliquez 1 ou 2 gouttes de gel Lotemax^{MD} dans le sac conjonctival (reportez-vous au pictogramme) de l'œil affecté quatre fois par jour, à compter du lendemain après la chirurgie et continuer ainsi pendant les 2 premières semaines de la période postopératoire.



- Évitez le contact de l'embout compte-gouttes avec toute surface, ce qui risque de contaminer le gel. Remettez le capuchon en place sur le flacon après chaque usage.
- Utilisez uniquement si le manchon imprimé est intact.
- Lavez-vous les mains avant d'utiliser le gel 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 de la douleur se manifeste ou que 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

Le gel 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, le gel Lotemax^{MD} peut avoir des effets indésirables. Les effets secondaires les plus fréquents chez les patients traités par le gel 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 nausée, la grippe, le mal de gorge, l'écoulement nasal,

des étourdissements ou une éruption cutanée.

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 le gel Lotemax^{MD}, veuillez communiquer avec votre médecin ou pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez à la verticale entre 15 et 25 °C (59-77 °F) jusqu'à 28 jours après l'ouverture initiale.

Garder hors de la portée et de la vue 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 MedEffet^{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 : 22 décembre 2014