



**The Ottawa
Hospital** | **L'Hôpital
d'Ottawa**

Drug Information Services / Service d'information pharmacothérapeutique

General Campus Général
501 chemin Smyth Road,
Ottawa, Ontario K1H 8L6

Civic Campus Civic
1053 av. Carling Ave.,
Ottawa, Ontario K1Y 4E9

OTTAWA VALLEY
REGIONAL
DRUG INFORMATION
SERVICE



SERVICE RÉGIONAL
D'INFORMATION
PHARMACO-THÉRAPEUTIQUE
DE L'OUTAOUAIS

Civic
613-798-5555 Ext. 16683

General
613-737-8347 1-800-267-4707

www.asksam.com/ovrdis/

Date: June 2009

DRUG EVALUATION

SUMMARY ON LOTE PredNOL ETABONATE 0.2%

PROPRIETARY NAME Alex[®] by Bausch and Lomb Canada, Inc.

THERAPEUTIC CLASSIFICATION Ocular corticosteroid

APPROVED INDICATIONS – Temporary short-term relief of the signs and symptoms of seasonal allergic conjunctivitis (SAC) in adults aged between 18 and 65 years.¹

PHARMACOLOGY/PHARMACOKINETICS – Ocular inflammation caused by SAC results from an IgE-mediated immediate hypersensitivity reaction consisting of two phases. Corticosteroids block both phases of this reaction and are effective in relieving ocular inflammation. Loteprednol etabonate is an ester corticosteroid. Its structure resembles that of ketone corticosteroids (e.g., prednisolone), except that an ester replaces the ketone at carbon-20. After producing its pharmacologic effect, it is de-esterified to an inactive metabolite, thereby reducing the risk of intraocular pressure (IOP) elevation as compared to other ocular corticosteroids. In addition, the substitution of the ester for the ketone decreases the risk of cataract formation as compared to ketone corticosteroids.² Systemic absorption is minimal.¹

CLINICAL TRIALS – Loteprednol etabonate 0.2 percent ophthalmic suspension was compared with olopatadine hydrochloride 0.1 percent ophthalmic solution in a single-center, double-blind, conjunctival allergen challenge (CAC) study.³ Adults with seasonal or panseasonal allergic conjunctivitis with eligible ocular symptoms (based on redness in vessel beds and ocular pruritus) following CAC at visit 2 were randomized to one of the three treatment groups (loteprednol, olopatadine, placebo; ratio of 2:2:1). Because loteprednol requires a loading period to attain optimal efficacy, patients assigned to this drug administered the drops bilaterally four times daily for 14 days. Patients assigned to either olopatadine or placebo instilled only placebo drops during this 14-day period. Patients received one drop in each eye of their assigned medication 15 minutes before the CAC at visit 3. Ocular itching as assessed by patients at three, five, and 10 minutes post-CAC (scale of 0-4, where 0=absent and 4=severe) and ocular redness evaluated by the investigator at 10, 15, and 20 minutes post-CAC (scale of 0-4, where 0=none and 4=unusually severe) were the efficacy outcomes. Improvements in both the mean itching and the mean redness efficacy scores were superior in the olopatadine group versus the other two groups. While loteprednol was superior to placebo in improving the mean itching efficacy score at three and five minutes post-CAC ($p < 0.05$), no difference in the mean redness efficacy score was apparent between these two groups. A 6-week, double-blind, placebo-controlled, randomized, multicenter study evaluated the use of 0.2 percent loteprednol etabonate ophthalmic suspension for the management of moderate to severe SAC in 135 adults.⁴ The dosing of loteprednol was one drop in each eye roughly every four hours while awake (0800, 1200, 1600, and 2000). Patients were evaluated on day 2 or 3, as well as on days 7, 14, 28, and



The Ottawa
Hospital | L'Hôpital
d'Ottawa

Drug Information Services / Service d'information pharmacothérapeutique

General Campus Général
501 chemin Smyth Road,
Ottawa, Ontario K1H 8L6

Civic Campus Civic
1053 av. Carling Ave.,
Ottawa, Ontario K1Y 4E9

OTTAWA VALLEY
REGIONAL
DRUG INFORMATION
SERVICE

OVRDIS
SRIPPO

SERVICE RÉGIONAL
D'INFORMATION
PHARMACO-THÉRAPEUTIQUE
DE L'OUTAOUAIS

Civic
613-798-5555 Ext. 16683

General
613-737-8347 1-800-267-4707

ÉVALUATION D'UN MÉDICAMENT

www.asksam.com/ovrdis/

Date: Juin 2009

RÉSUMÉ SUR L'ÉTABONATE DE LOTÉPREDNOL À 0,2%

NOM COMMERCIAL

Alrex[®] de Bausch and Lomb Canada, Inc.

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Corticostéroïde oculaire

INDICATIONS APPROUVÉES – Soulagement temporaire à court terme des signes et symptômes de conjonctivite allergique saisonnière (CAS) chez les adultes de 18 à 65 ans.¹

PHARMACOLOGIE/PHARMACOCINÉTIQUE – L'inflammation oculaire associée à la CAS résulte d'une réaction d'hypersensibilité immédiate régie par les IgE et survient en deux phases. Les corticostéroïdes bloquent les deux phases de cette réaction et soulagent efficacement l'inflammation oculaire. L'étabonate de lotéprednol est un ester de corticostéroïde. Sa structure ressemble à celle des corticostéroïdes qui ont un groupe cétone (p. ex. prednisolone), sauf qu'un ester remplace la cétone en position C20. Après avoir produit son effet pharmacologique, il est dé-estérifié en métabolite inactif, ce qui diminue le risque d'une hausse de la pression intraoculaire (PIO) comparativement aux autres corticostéroïdes oculaires. En outre, la substitution de la cétone par un ester réduit le risque de formation de cataracte comparativement aux corticostéroïdes dotés d'un groupe cétone.² L'absorption générale est limitée.

SOMMAIRE DES ÉTUDES CLINIQUES – La suspension ophtalmique d'étabonate de lotéprednol à 0,2% a été comparée à la solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine à 0,1% dans le cadre d'une étude à double insu faite dans un seul établissement au moyen de tests de provocation conjonctivale par allergène (PCA).³ Des adultes souffrant de conjonctivite allergique saisonnière ou perannuelle présentant des symptômes oculaires admissibles (rougeur des lits vasculaires et prurit oculaire) après la PCA de la 2^e visite ont été répartis aléatoirement à un de trois groupes de traitement (lotéprednol, olopatadine, placebo; rapport de 2:2:1). Comme le lotéprednol exige une période d'attaque avant d'atteindre son efficacité optimale, les patients qui prenaient cet agent ont instillé les gouttes dans les deux yeux quatre fois par jour pendant 14 jours. Les patients répartis à l'olopatadine ou au placebo n'ont instillé que des gouttes de placebo pendant cette période de 14 jours. Les patients ont reçu dans chaque œil une goutte de l'agent qui leur avait été attribué 15 minutes avant la PCA de la 3^e visite. Les paramètres d'efficacité étaient les démangeaisons oculaires évaluées par les patients 3, 5 et 10 minutes après la PCA (échelle de 0 à 4, où 0 = aucune démangeaison et 4 = démangeaison intense) et la rougeur oculaire évaluée par le chercheur 10, 15 et 20 minutes après la PCA (échelle de 0 à 4, où 0 = aucune rougeur et 4 = rougeur importante et inhabituelle). L'amélioration des scores d'efficacité moyenne tant pour la démangeaison que pour la rougeur a été plus importante dans le groupe olopatadine que dans les deux autres groupes. Alors que le lotéprednol s'est révélé supérieur au placebo pour améliorer le score moyen de démangeaison 3 et 5 minutes après la PCA ($p < 0,05$), aucune différence quant aux scores moyens de la rougeur ne s'est manifestée entre ces deux groupes. Une étude multicentrique et randomisée de six semaines, menée à double insu et contre placebo, a évalué l'emploi de la suspension ophtalmique d'étabonate de lotéprednol à 0,2% comme traitement de la CAS modérée à sévère chez 135 adultes.⁴ La posologie du lotéprednol était une goutte dans chaque œil aux quatre heures environ pendant les heures de veille (8 h, 12 h, 16 h et 20 h). Les patients ont été évalués au jour 2 ou 3, ainsi qu'aux jours 7, 14, 28 et 42.

Deux principaux paramètres d'efficacité ont été évalués: hyperhémie conjonctivale bulbaire (soit congestion/hyperhémie, échelle de 0 à 3, où 0 = aucune et 3 = sévère) et démangeaison oculaire (échelle de 0 à 4, où 0 = aucune et 4 = intense) déterminées au cours des 14 premiers jours de traitement. Quant au premier paramètre d'évaluation, l'hyperhémie conjonctivale bulbaire, la diminution de la gravité à deux semaines a été de 1,5 et 1,0 unité dans les groupes lotéprednol et placebo, respectivement (p 0,008) alors que la diminution de la gravité du deuxième paramètre d'évaluation, la démangeaison, était au même moment de 3,4 et 3,0 unités, respectivement (p 0,008).

RÉACTIONS/INTERACTIONS – Dans les essais cliniques, les réactions oculaires indésirables (2-5%) ont été chémosis (œdème de la conjonctive), vision brouillée ou anormale, sécheresse oculaire et démangeaison/brûlure/ picotement des yeux. On a constaté une hausse de la PIO chez jusqu'à 12% des patients.¹ Dans une analyse des données d'études cliniques regroupées, la fréquence de hausse cliniquement significative de la PIO (soit ≥ 10 mm de Hg par rapport aux valeurs initiales) était de 1,7, 0,5 et 6,7 pour cent dans les groupes étabonate de lotéprednol à 0,2 ou 0,5%, excipient et acétate de prednisolone à 1%, respectivement, parmi 1648 patients traités pendant au moins 28 jours. Les patients présentant un glaucome ou une hypertension oculaire et ceux qui réagissent aux stéroïdes (c.-à-d. ceux dont la PIO augmente quand ils sont exposés à des corticostéroïdes) ont été exclus de ces essais.⁵ On doit surveiller de près la PIO des patients traités par étabonate de lotéprednol pendant 10 jours ou plus. L'étabonate de lotéprednol est contre-indiqué en présence d'infection oculaire soupçonnée ou confirmée. Aucune interaction médicamenteuse n'est connue.¹

POSOLOGIE – La dose recommandée est une goutte d'étabonate de lotéprednol à 0,2% instillée dans l'œil ou les yeux affectés quatre fois par jour pendant jusqu'à 14 jours. Ne pas porter de lentille cornéenne si l'œil est rouge. Si les yeux ne sont pas rouges, on peut mettre des lentilles cornéennes souples 10 à 15 minutes après l'instillation d'étabonate de lotéprednol. La suspension ophtalmique Alex[®] se présente en flacon de 5 mL et contient du chlorure de benzalkonium comme agent de conservation. Bien agiter avant l'utilisation.¹

COMPARAISON DES COÛTS –

<u>Agent</u>	<u>Dose</u>	<u>Coût du flacon de 5 mL</u>
Étabonate de lotéprednol à 0,2%	1 goutte QID	27,00 \$
Chlorhydrate d'olopatadine à 0,1%	1-2 gouttes BID	28,49 \$
Acétate de prednisolone à 1%	1-2 gouttes BID-QID	8,50 \$

VALEUR THÉRAPEUTIQUE – L'étabonate de lotéprednol est un nouveau corticostéroïde oculaire qui pourrait comporter moins de risque de hausse de la PIO et de formation de cataracte que les autres agents de sa classe. Aucun essai clinique, sauf l'étude sur la PCA, n'a comparé l'étabonate de lotéprednol à d'autres gouttes oculaires utilisées pour soulager la conjonctivite allergique saisonnière. Les corticostéroïdes topiques sont des agents de dernière intention dans le traitement de l'inflammation oculaire externe, notamment de la conjonctivite allergique. Dans le traitement de la conjonctivite allergique saisonnière, ils sont habituellement réservés aux patients réfractaires aux autres traitements. En raison des effets secondaires qui sont associés aux corticostéroïdes topiques, bien des spécialistes de la vue n'en prescrivent qu'aux patients dont l'inflammation oculaire est modérée ou sévère.⁶

Rédaction: Mirella Giudice, B.Sc.Pharm, ACPR Révision: Nathalie Grégoire, B.Pharm.
Pharmacienne en information pharmacothérapeutique Dina MacLeod, B.Sc.Pharm., ACPR

RÉFÉRENCES – 1) Monographe d'Alex[®] (étabonate de lotéprednol). Bausch and Lomb Canada, Inc., Vaughn, ON. Le 28 septembre 2007. 2) Pavesio CE et coll. *Br J Ophthalmol* 2008; 92:455-9. 3) Berdy GJ et coll. *Clin Ther* 2002; 24:918-29. 4) Shulman DG et coll. *Ophthalmology* 1999;106:362-9. 5) Novack GD et coll. *J Glaucoma* 1998; 7:266-9. 6) Slonim CB et coll. *Formulary* 2004;39:213-22.