

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

☐ APO-DORZOLAMIDE

**collyre au chlorhydrate de dorzolamide
dorzolamide à 2 % poids/volume
Collyre stérile**

**Traitement d'une pression intraoculaire élevée
(Inhibiteur topique de l'anhydrase carbonique)**

**APOTEX INC.
150 Signet Drive
Weston, Ontario
M9L 1T9**

**DATE DE PRÉPARATION :
25 octobre 2010**

Numéro de contrôle : 107589, 141578

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS	
DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	7
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	8
SURDOSAGE	8
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	9
CONSERVATION ET STABILITÉ	10
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	10
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	11
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	11
ÉTUDES CLINIQUES	11
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	13
TOXICOLOGIE	14
BIBLIOGRAPHIE.....	17
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS	18

APO-DORZOLAMIDE

collyre au chlorhydrate de dorzolamide

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Ingrédients non médicinaux pertinents sur le plan clinique
Ophthalmique	Collyre; un mL renferme 20 mg de dorzolamide (22,3 mg de chlorhydrate de dorzolamide)	<i>Consulter la section Présentation, composition et conditionnement pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Le collyre APO-DORZOLAMIDE (chlorhydrate de dorzolamide) à 2 % est indiqué dans l'abaissement de la pression intraoculaire élevée chez les patients présentant :

- une hypertension oculaire;
- un glaucome à angle ouvert.

CONTRE-INDICATIONS

APO-DORZOLAMIDE (chlorhydrate de dorzolamide) est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à l'un des composants du médicament. Pour connaître la liste complète des ingrédients, consulter la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

Le collyre au chlorhydrate de dorzolamide n'a pas été évalué chez des patients atteints d'insuffisance rénale grave ($Cl_{cr} < 0,5$ mL/s). Cependant, comme le chlorhydrate de dorzolamide et son métabolite sont excrétés principalement par les reins, l'utilisation de ce médicament chez ces patients n'est pas recommandée.

L'administration concomitante d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie orale et de collyre au chlorhydrate de dorzolamide peut potentialiser les effets généraux connus des inhibiteurs de

l'anhydrase carbonique. L'administration concomitante de collyre au chlorhydrate de dorzolamide et d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie orale n'a pas été étudiée et n'est pas recommandée.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Le collyre au chlorhydrate de dorzolamide est un sulfamide administré par voie topique, qui est cependant absorbé dans la circulation générale. Par conséquent, les effets indésirables observés après l'administration orale de sulfamides peuvent aussi survenir à la suite de l'administration topique, y compris les réactions graves telles que le syndrome de Stevens-Johnson et l'épidermolyse bulleuse toxique. Si des signes de réactions graves ou d'hypersensibilité surviennent, il faut interrompre l'utilisation de ce produit.

En plus de prendre des antihypertenseurs ophtalmiques, les patients présentant un glaucome aigu à angle fermé doivent se soumettre à des interventions thérapeutiques additionnelles. Le collyre au chlorhydrate de dorzolamide n'a pas été étudié chez les patients présentant un glaucome aigu à angle fermé.

Système immunitaire

Réactions immunitaires et hypersensibilité

Lors des études cliniques, des réactions indésirables touchant l'œil, surtout des conjonctivites et des réactions palpébrales, ont été signalées lors de l'administration prolongée d'un collyre au chlorhydrate de dorzolamide. Certaines de ces réactions présentaient l'apparence et l'évolution cliniques d'une réaction de type allergique, qui disparaissait à l'arrêt du traitement. Si de telles réactions se manifestent, il faut envisager l'interruption du traitement par le collyre au chlorhydrate de dorzolamide.

Troubles ophtalmologiques

Œdème cornéen

Le risque de développer un œdème cornéen irréversible est accru chez les patients atteints de glaucome qui présentent des anomalies endothéliales, notamment de la densité ou de la morphologie cellulaires. Chez de tels patients, il est recommandé d'examiner la cornée en portant une attention particulière à l'endothélium avant et pendant un traitement au moyen du collyre au chlorhydrate de dorzolamide.

Œdème cornéen et décompensation cornéenne irréversible

Au cours du traitement par le dorzolamide, on a signalé des cas d'œdème cornéen et de décompensation cornéenne irréversible chez des patients présentant des troubles cornéens chroniques préexistants ou des antécédents de chirurgie intraoculaire. Le collyre au chlorhydrate

de dorzolamide doit donc être utilisé avec prudence chez ces patients.

Décollement choroïdien

Un décollement choroïdien a été signalé lors de l'administration de supprimeurs de la sécrétion d'humeur aqueuse (p. ex., dorzolamide) à la suite d'une chirurgie filtrante.

Dans les cas de décollement choroïdien chronique ou récidivant, on doit cesser toute forme de traitement visant à réduire la sécrétion d'humeur aqueuse et traiter énergiquement l'inflammation endogène.

Verres de contact

Le collyre au chlorhydrate de dorzolamide n'a pas fait l'objet d'étude chez les patients qui portent des verres de contact. L'agent de conservation du collyre au chlorhydrate de dorzolamide, soit le chlorure de benzalkonium, peut être absorbé par les verres de contact souples. Il faut informer les patients de retirer leurs verres de contact avant d'administrer le produit et d'attendre au moins 15 minutes avant de les remettre.

Fonction hépatique

Insuffisance hépatique

Le collyre au chlorhydrate de dorzolamide n'a pas été évalué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, par conséquent, il devrait être utilisé avec prudence chez ces patients.

Populations particulières

Femmes enceintes :

Aucune étude appropriée et bien contrôlée n'a été menée auprès de femmes enceintes. Le collyre au chlorhydrate de dorzolamide ne doit être utilisé au cours de la grossesse que si les bienfaits escomptés pour la mère l'emportent sur les risques pour le fœtus.

Femmes qui allaitent :

On ne sait pas si le dorzolamide est excrété dans le lait maternel humain. Cependant, comme de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel humain et en raison du risque de réactions indésirables graves associé au collyre au chlorhydrate de dorzolamide chez le nourrisson allaité au sein, la mère doit soit cesser d'allaiter, soit interrompre le traitement, selon l'importance du médicament pour son état de santé.

Lors d'une étude sur le chlorhydrate de dorzolamide menée chez des rates qui allaitaient, on a observé, pendant la période de lactation, une diminution du gain pondéral de 5 à 7 % chez la progéniture des rates qui avaient reçu par voie orale une dose de chlorhydrate de dorzolamide de 7,5 mg/kg/jour (94 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain). On a aussi

observé un léger retard du développement postnatal (éruption des incisives, canalisation vaginale et ouverture des yeux), attribuable au poids fœtal moindre de la progéniture des rates qui avaient reçu une dose de 7,5 mg/kg/jour (94 fois la dose ophthalmique maximale recommandée chez l'humain).

Enfants :

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

Personnes âgées (> 65 ans) :

Lors des études cliniques sur le collyre au chlorhydrate de dorzolamide, 44 % des patients étaient âgés de 65 ans et plus et 10 %, de 75 ans et plus. Dans l'ensemble, aucune différence quant à l'efficacité ou à l'innocuité du produit n'a été observée entre les patients âgés et ceux plus jeunes; cependant, on ne peut écarter la possibilité d'une sensibilité accrue chez certains patients âgés.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Le collyre au chlorhydrate de dorzolamide n'a pas été associé à un déséquilibre électrolytique important du point de vue clinique.

EFFETS INDÉSIRABLES

Survol des effets indésirables

Lors des études de longue durée menées auprès de 1 108 patients recevant le collyre au chlorhydrate de dorzolamide en monothérapie ou en traitement d'appoint à un bêta-bloquant ophthalmique, les effets indésirables du médicament touchant l'œil, en particulier la conjonctivite et les réactions palpébrales, ont constitué la cause la plus fréquente (environ 3 %) de l'abandon du traitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Au cours des études cliniques, les effets indésirables touchant l'œil le plus souvent signalés ont été une sensation de brûlure ou des élancements, une vision brouillée, des démangeaisons et des larmoiements. Un goût amer a aussi souvent été signalé. Les symptômes locaux considérés comme importants du point de vue clinique par les investigateurs sont indiqués dans la liste des effets indésirables ci-dessous.

Les effets indésirables associés au collyre au chlorhydrate de dorzolamide le plus souvent signalés ont été les suivants : sensation de brûlure et élancements oculaires (38 %), altération du goût (13 %), injection conjonctivale (5 %), érosion de la cornée (4 %), conjonctivite folliculaire (3 %) et vision brouillée (3 %).

Effets indésirables du médicament observés au cours des études cliniques

Au cours des études cliniques, les effets indésirables considérés comme peut-être, probablement ou certainement associés au médicament qui sont survenus chez 1 à 5 % des patients traités par le collyre au chlorhydrate de dorzolamide ont été les suivants, dans l'ordre décroissant de fréquence :

Œil : sensation de brûlure et élancements, conjonctivite, inflammation palpébrale, démangeaison oculaire et irritation palpébrale;

Effets généraux : céphalées, goût amer, nausées, asthénie/fatigue.

L'iridocyclite et des éruptions cutanées ont été signalées, quoique rarement. Un cas de lithiase rénale a été signalé.

Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables suivants ont été signalés après la commercialisation du produit :

Hypersensibilité : signes et symptômes de réactions locales, y compris les réactions palpébrales, et de réactions allergiques générales, y compris l'œdème angioneurotique, le bronchospasme, l'urticaire et le prurit.

Système nerveux : étourdissements, paresthésie.

Œil : douleur, rougeur, kératite ponctuée superficielle, myopie transitoire (qui disparaît à l'arrêt du traitement), formation de croûtes sur les paupières et décollement choroïdien à la suite d'une chirurgie filtrante, œdème cornéen chez les patients atteints de glaucome qui présentent des anomalies endothéliales, notamment de la densité ou de la morphologie cellulaires.

Peau et muqueuses : dermatite de contact, épistaxis, irritation de la gorge et sécheresse de la bouche, syndrome de Stevens-Johnson, épidermolyse bulleuse toxique.

Appareil génito-urinaire : lithiase rénale.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Aucune étude précise portant sur les interactions médicamenteuses n'a été effectuée avec le collyre au chlorhydrate de dorzolamide. Cependant, lors des études cliniques, on n'a pas observé d'interactions indésirables lorsque le collyre au chlorhydrate de dorzolamide a été utilisé en

concomitance avec les médicaments suivants : collyre de timolol, collyre de bétaxolol et médicaments à action générale, dont les inhibiteurs de l'ECA, les inhibiteurs calciques, les diurétiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, y compris l'acide acétylsalicylique (AAS), et les hormones (p. ex., les œstrogènes, l'insuline et la thyroxine).

Interactions médicament-médicament

Les interactions médicamenteuses suivantes ont été associées au dorzolamide du collyre au chlorhydrate de dorzolamide ou à d'autres sulfamides :

Déséquilibre acido-basique

Le collyre au chlorhydrate de dorzolamide est un inhibiteur de l'anhydrase carbonique administré par voie topique, qui est cependant absorbé dans la circulation générale. Lors des études cliniques, le collyre au chlorhydrate de dorzolamide n'a pas été associé à un déséquilibre acido-basique. Cependant, un tel déséquilibre a été signalé lors de l'administration d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie orale et a entraîné, dans certains cas, des interactions médicamenteuses (par exemple, toxicité liée à la prise de fortes doses de salicylates). Par conséquent, le risque de telles interactions médicamenteuses doit être pris en considération chez les patients traités par le collyre au chlorhydrate de dorzolamide.

Interactions médicament-mode de vie

Effets sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines

Des effets indésirables possibles, tels des troubles de la vision, peuvent influencer sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et EFFETS INDÉSIRABLES).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et adaptation posologique

En monothérapie, la posologie est de une goutte de collyre APO-DORZOLAMIDE (chlorhydrate de dorzolamide) à 2 %, dans l'œil atteint, trois fois par jour.

Comme traitement d'appoint à l'administration d'un bêta-bloquant ophtalmique, la posologie est de une goutte de collyre APO-DORZOLAMIDE dans l'œil atteint, deux fois par jour.

Quand on veut substituer le collyre APO-DORZOLAMIDE à un autre antiglaucomateux ophtalmique, il faut cesser le traitement précédent après l'administration d'une dose quotidienne complète et amorcer le traitement par APO-DORZOLAMIDE le lendemain.

Dans les cas où plus d'un médicament ophtalmique topique est utilisé, il faut attendre au moins dix minutes entre les administrations.

Dose oubliée

Si une dose est oubliée, elle doit être administrée le plus tôt possible. Cependant, s'il est presque temps d'administrer la dose suivante, la dose oubliée doit être omise et la dose suivante doit être administrée selon l'horaire habituel.

SURDOSAGE

En cas de surdosage soupçonné, communiquer avec le centre antipoison de votre région.

On ne dispose pas de données en ce qui concerne le surdosage, accidentel ou délibéré, chez l'humain. Les signes et les symptômes les plus susceptibles de se produire en cas de surdosage par le dorzolamide sont un déséquilibre électrolytique, l'apparition d'une acidose et, peut-être aussi, des effets sur le système nerveux central (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Le traitement doit être symptomatique et de soutien. Le taux des électrolytes sériques (en particulier le taux de potassium) et le pH sanguin doivent être surveillés.

On a observé un taux de mortalité important chez des rates et des souris femelles après l'administration par voie orale d'une seule dose de chlorhydrate de dorzolamide de 11 369 mg/m² ou de 1 927 mg/kg (24 000 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain) et de 3 960 mg/m² ou de 1 320 mg/kg (16 000 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain), respectivement.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le collyre au chlorhydrate de dorzolamide est un inhibiteur de l'anhydrase carbonique conçu pour une utilisation ophtalmique topique.

L'inhibition de l'anhydrase carbonique touchant les procès ciliaires de l'œil entraîne une diminution de la sécrétion d'humeur aqueuse, probablement attribuable à un ralentissement de la formation d'ions bicarbonates suivi d'une réduction du transport du sodium et des liquides. Cet effet entraîne une baisse de la pression intraoculaire (PIO).

Pharmacocinétique

Contrairement aux inhibiteurs de l'anhydrase carbonique administrés par voie orale, le collyre au chlorhydrate de dorzolamide, administré par voie topique, exerce ses effets à des doses beaucoup plus faibles, ce qui permet de réduire la concentration du médicament dans la circulation.

Après une administration topique, le dorzolamide pénètre dans la circulation générale. Afin d'évaluer le potentiel d'inhibition générale de l'anhydrase carbonique administré par voie topique, on a mesuré les concentrations du médicament et de son métabolite dans les érythrocytes et le plasma ainsi que le taux d'inhibition de l'anhydrase carbonique dans les érythrocytes. Lors de l'administration prolongée, on a observé une accumulation de dorzolamide dans les érythrocytes en raison d'une liaison sélective à l'anhydrase carbonique II (AC-II), alors qu'on a noté le maintien de concentrations extrêmement faibles du médicament libre dans le plasma. La molécule mère forme un seul métabolite N-déséthyl, lequel exerce une inhibition moins puissante sur l'AC-II que la molécule mère, mais qui inhibe aussi une isoenzyme moins active, l'AC-I. Le métabolite s'accumule aussi dans les érythrocytes où il se lie surtout à l'AC-I. Le dorzolamide se lie de façon modérée aux protéines plasmatiques (environ 33 %). Le dorzolamide est excrété sous forme inchangée dans l'urine; le métabolite est également excrété dans l'urine. Lorsqu'on cesse l'administration du médicament, le dorzolamide est éliminé des érythrocytes de façon non linéaire, entraînant en premier lieu une diminution rapide de la concentration du médicament, suivie d'une phase d'élimination plus lente avec une demi-vie d'environ quatre mois.

En vue de simuler l'exposition générale maximale au médicament après une administration oculaire topique à long terme, le dorzolamide a été administré par voie orale à huit sujets en bonne santé pendant une période pouvant atteindre 20 semaines. Une dose quotidienne de 4 mg administrée par voie orale équivaut à peu près à la quantité maximale de dorzolamide délivrée lors d'une administration oculaire topique de collyre au chlorhydrate de dorzolamide à 2 %, 3 fois par jour. Le dorzolamide et son métabolite ont atteint l'état d'équilibre en 4 et 13 semaines,

respectivement, et on a noté les observations suivantes :

- les concentrations plasmatiques du dorzolamide et de son métabolite ont été, en règle générale, au-dessous du seuil de quantification (15 nM), indiquant ainsi que la quantité de médicament ou de métabolite à l'état libre était presque nulle;
- la concentration du dorzolamide dans les érythrocytes s'approchait du taux équivalant à la capacité de fixation de l'AC-II (de 20 à 25 µM) et celle du métabolite se situait aux environs de 12 à 15 µM, soit bien au-dessous du taux équivalant à la capacité de fixation de l'AC-I (de 125 à 155 µM);
- l'inhibition de l'activité de l'AC-II et celle de l'activité totale de l'anhydrase carbonique dans les érythrocytes ont été inférieures aux seuils d'inhibition présumés nécessaires pour obtenir un effet pharmacologique sur la fonction rénale et la respiration.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Collyre APO-DORZOLAMIDE :

Conserver à la température ambiante, entre 15 et 30 °C (entre 59 et 86 °F), à l'abri de la lumière.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Le collyre APO-DORZOLAMIDE est une solution aqueuse de chlorhydrate de dorzolamide stérile, isotonique, tamponnée et légèrement visqueuse. Un mL d'APO-DORZOLAMIDE à 2 % renferme 20 mg de dorzolamide (22,3 mg de chlorhydrate de dorzolamide). Ingrédients non médicinaux : citrate de sodium dihydraté, eau pour injection, hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH), hydroxyéthylcellulose et mannitol. Le chlorure de benzalkonium à 0,0075 % est ajouté comme agent de conservation.

Le collyre APO-DORZOLAMIDE est une solution ophtalmique claire ou légèrement opalescente, incolore ou presque incolore et légèrement visqueuse, offerte dans un flacon en polyéthylène basse densité blanc, opaque et muni d'un embout à débit réglé. Le collyre est présenté en flacons de 5 mL (remplissage partiel dans un flacon de 11 mL) et de 10 mL.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

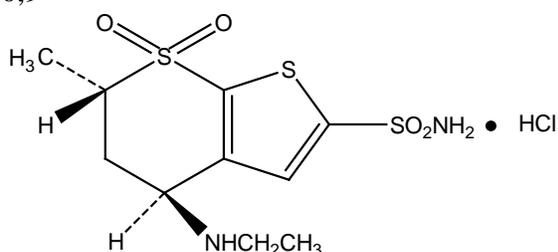
Nom propre : chlorhydrate de dorzolamide

Nom chimique : monochlorhydrate de (4*S-trans*)-4-(éthylamino)-5,6-dihydro-6-méthyl-4*H*-thiéno[2,3-*b*]thiopyran-2-sulfonamide 7,7-dioxyde.
Le chlorhydrate de dorzolamide a une activité optique.

Formule moléculaire : $C_{10}H_{16}N_2O_4S_3 \cdot HCl$

Masse moléculaire : 360,9

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description : Le chlorhydrate de dorzolamide se présente sous forme de poudre fluide cristalline, de couleur blanche à blanc cassé, soluble dans l'eau et légèrement soluble dans le méthanol et l'éthanol. Son point de fusion est d'environ 264 °C.

Son pouvoir rotatoire spécifique est α^{25° (C = 1, eau) = ~ -17°.

405

ÉTUDES CLINIQUES

L'efficacité du collyre au chlorhydrate de dorzolamide en monothérapie chez des patients atteints de glaucome ou d'hypertension oculaire (PIO initiale ≥ 23 mm Hg) a été mise en évidence lors d'études cliniques d'une durée allant jusqu'à un an. Il a été démontré que le traitement par le collyre au chlorhydrate de dorzolamide exerce un effet antihypertenseur sur la PIO qui dure toute

la journée et qui se maintient pendant un traitement prolongé.

Lors d'une étude de faible envergure au cours de laquelle les patients ont été traités pendant douze jours, les sujets (n = 18) qui ont reçu le collyre au chlorhydrate de dorzolamide à 2 %, 3 fois par jour, pendant les 7 derniers jours de l'étude, ont présenté les baisses moyennes suivantes de la PIO : 21 % lors du creux le matin (avant la première dose), 22 % lors du pic (2 heures après la dose), 18 % lors du creux l'après-midi (8 heures après la dose) et 19 % à la fin de la journée (4 heures après la dose de l'après-midi).

L'efficacité du collyre au chlorhydrate de dorzolamide en monothérapie a aussi été démontrée lors de deux vastes études cliniques. Lors d'une étude contrôlée de un an (n = 523), le collyre au chlorhydrate de dorzolamide à 2 %, administré 3 fois par jour (n = 313), a été comparé au bétaxolol à 0,5 % (n = 107) et au timolol à 0,5 % (n = 103), administrés 2 fois par jour. À la fin de l'étude, les baisses moyennes de la PIO lors du pic et du creux de l'après-midi (pour le collyre au chlorhydrate de dorzolamide) ont été, respectivement, les suivantes : collyre au chlorhydrate de dorzolamide = 23 % et 17 %; bétaxolol = 21 % et 15 %; timolol = 25 % et 20 %. On n'a pas observé de différence significative entre les groupes de traitement quant à la baisse moyenne de la PIO en pour cent. Au creux de l'après-midi, la baisse moyenne de la PIO en pour cent observée avec le timolol a été significativement plus élevée ($p \leq 0,05$) que celle obtenue avec le collyre au chlorhydrate de dorzolamide ou le bétaxolol, mais aucune différence significative n'a été observée entre le collyre au chlorhydrate de dorzolamide et le bétaxolol.

Lors d'une étude visant à établir le lien entre la dose et la réponse (n = 333), le collyre au chlorhydrate de dorzolamide a été comparé à un placebo au cours d'une période de six semaines, suivie d'une phase de traitement de un an par le collyre au chlorhydrate de dorzolamide. Après six semaines, les patients qui ont reçu le collyre au chlorhydrate de dorzolamide à 2 %, 3 fois par jour (n = 86), ont présenté une baisse moyenne de la PIO au creux et au pic du matin de 13 % et de 16 %, respectivement; ces valeurs ont été significativement plus élevées ($p \leq 0,01$) que celles observées avec le placebo. Pendant la phase de prolongation (n = 160) du traitement par le collyre au chlorhydrate de dorzolamide à 2 %, administré 3 fois par jour en monothérapie pendant une période allant jusqu'à un an, les résultats concernant l'efficacité ont corroboré les données de l'étude de six semaines; les baisses moyennes de la PIO par rapport aux valeurs antérieures à l'étude au creux et au pic du matin ont été de 15 % et de 18 %, selon la dernière évaluation effectuée au cours de la monothérapie.

Traitement d'appoint par les bêta-bloquants

L'efficacité du collyre au chlorhydrate de dorzolamide comme traitement d'appoint chez les patients présentant un glaucome ou une hypertension oculaire (PIO \geq 22 mm Hg lors d'un traitement par des bêta-bloquants ophtalmiques) a été mise en évidence lors d'études cliniques d'une durée allant jusqu'à un an. Il a été démontré que le traitement d'appoint par le collyre au

chlorhydrate de dorzolamide exerce un effet sur la PIO qui dure toute la journée et qui se maintient pendant un traitement prolongé.

Lors d'une étude d'une durée de une semaine, contrôlée par placebo (n = 32), les patients (n = 16) traités par le timolol à 0,5 %, 2 fois par jour, auquel on a ajouté le collyre au chlorhydrate de dorzolamide à 2 %, 2 fois par jour, ont présenté les baisses moyennes de la PIO suivantes : 17 % au creux du matin, 21 % au pic (1 heure après la dose), 13 % au pic du soir (12 heures après la dose).

Lors d'une étude de six mois comparant des doses (n = 261) chez des patients recevant le timolol à 0,5 %, 2 fois par jour, l'effet hypotensif additif touchant l'œil exercé par le collyre au chlorhydrate de dorzolamide à 2 %, administré 2 fois par jour (n = 89), a été comparé à celui de la pilocarpine à 2 %, administrée 4 fois par jour (n = 44). Les deux médicaments se sont révélés aussi efficaces l'un que l'autre en traitement d'appoint pendant la période de traitement de six mois. Après six mois, les baisses moyennes additionnelles de la PIO au creux et au pic (2 heures après la dose) du matin ont été les suivantes : collyre au chlorhydrate de dorzolamide = 13 % et 11 %; pilocarpine = 10 % et 10 %.

Enfin, lors de l'étude comparative d'une durée de un an portant sur les bêta-bloquants, décrite dans la section ÉTUDES CLINIQUES (n = 523), il a fallu, pour abaisser la PIO, administrer un médicament additionnel à un sous-groupe de 59 patients recevant le timolol ou le bétaxolol.

Le collyre au chlorhydrate de dorzolamide à 2 %, administré 2 fois par jour, a été ajouté au traitement initial et, à la fin de l'étude, ces patients ont présenté une baisse moyenne additionnelle de la PIO de 14 à 19 % au pic (2 heures après la dose) et de 13 à 14 %, 8 heures après la dose.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Mode d'action

L'anhydrase carbonique (AC) est une enzyme présente dans de nombreux tissus, y compris les tissus oculaires. Elle catalyse la réaction réversible mettant en jeu l'hydratation du dioxyde de carbone et la déshydratation de l'acide carbonique. Chez l'humain, l'anhydrase carbonique se présente sous forme de nombreuses isoenzymes, la plus active étant l'anhydrase carbonique II présente surtout dans les érythrocytes, mais aussi dans d'autres tissus. L'inhibition de l'anhydrase carbonique touchant les procès ciliaires de l'œil entraîne une diminution de la sécrétion d'humeur aqueuse, présumément attribuable à un ralentissement de la formation d'ions bicarbonates suivi d'une réduction du transport du sodium et des liquides. Cette action entraîne une baisse de la pression intraoculaire (PIO).

Le collyre au chlorhydrate de dorzolamide à 2 % renferme du chlorhydrate de dorzolamide, un

puissant inhibiteur de l'anhydrase carbonique II chez l'humain. À la suite d'une administration topique, le collyre au chlorhydrate de dorzolamide abaisse la pression intraoculaire élevée, associée ou non à un glaucome. La pression intraoculaire élevée est un facteur de risque important dans la pathogenèse des lésions du nerf optique et de la perte glaucomateuse du champ visuel. Contrairement aux myotiques, le collyre au chlorhydrate de dorzolamide abaisse la pression intraoculaire sans provoquer les effets secondaires courants des myotiques, comme l'héméralopie, le spasme d'accommodation et la constriction pupillaire. Par ailleurs, à la différence des bêta-bloquants topiques, le collyre au chlorhydrate de dorzolamide n'exerce que peu d'effets, sinon aucun, sur le pouls ou la tension artérielle.

Les bêta-bloquants administrés par voie topique abaissent eux aussi la PIO en diminuant la sécrétion de l'humeur aqueuse, mais par un mode d'action différent. Des études ont montré que l'administration concomitante de collyre au chlorhydrate de dorzolamide et d'un bêta-bloquant administré par voie topique entraîne une baisse additionnelle de la PIO; cette observation concorde avec les effets additifs signalés lors de l'administration concomitante, par voie orale, de bêta-bloquants et d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

La DL_{50} du médicament administré par voie orale est de 1 320 mg/kg (3 960 mg/m²) chez la souris et de 1 927 mg/kg (11 369 mg/m²) chez la rate.

Toxicité chronique

Lors d'études portant sur la toxicité de l'administration par voie orale de plusieurs doses de chlorhydrate de dorzolamide à des rongeurs, à des chiens et à des singes, on a noté les effets décrits ci-dessous.

Une augmentation de la fréquence d'hyperplasie de l'épithélium urinaire a été observée chez le rat et la souris. Il s'agit d'une réaction associée à la classe des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (IAC) particulière aux rongeurs, attribuable à une augmentation des concentrations de sodium, de potassium et de cristaux dans l'urine ainsi qu'à une hausse du pH urinaire.

Un autre effet de la classe des IAC observé exclusivement chez les rongeurs a été l'aspect granuleux du cytoplasme des cellules médullaires du rein associé à une déplétion potassique rénale. On n'a pas observé de doses sans effet à l'égard de ces modifications microscopiques. Cependant, ces observations sont propres aux rongeurs et n'ont pas été notées chez les singes à des doses orales allant jusqu'à 50 mg/kg/jour (625 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain).

Une acidose métabolique et l'hyperplasie consécutive des glandes fundiques ont été observées chez les chiens et les singes. Lors d'une étude de un mois menée chez des chiens, des modifications gastriques ont été observées à des doses aussi faibles que 0,2 mg/kg/jour, mais elles ont disparu au fil du temps; elles étaient absentes après un an de traitement chez les animaux qui avaient reçu des doses allant jusqu'à 2 mg/kg/jour. Lors d'une étude de un mois menée chez des singes, cette modification gastrique a été notée à une dose de 50 mg/kg/jour administrée par voie orale, mais aucun effet n'a été observé à une dose de 10 mg/kg/jour administrée par voie orale, ou à une dose de 0,4 mg/kg/jour (~5 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain) appliquée par voie topique dans l'œil pendant un an.

Un autre effet associé aux doses élevées, observé chez des chiens et des singes (doses $\geq 1,5$ mg/kg/jour et 50 mg/kg/jour, respectivement) lors d'études de courte durée, a été une diminution du remodelage osseux, probablement attribuable à l'inhibition de l'anhydrase carbonique dans les ostéoclastes. Des études de plus longue durée menées chez des chiens ont montré que cette modification était transitoire.

Des diminutions marginales et non progressives de certains paramètres de la lignée érythrocytaire ont été observées chez les chiens et les singes, à des concentrations plasmatiques de dorzolamide de 50 ng/mL chez les chiens et de 1 660 ng/mL chez les singes. Les concentrations plasmatiques de dorzolamide chez les humains qui ont reçu la dose ophtalmique maximale recommandée ont été, en règle générale, ≤ 5 ng/mL.

Cancérogénicité

Lors d'une étude de deux ans portant sur l'administration par voie orale du chlorhydrate de dorzolamide à des rats Sprague-Dawley, mâles et femelles, on a observé des papillomes vésicaux chez les rats mâles dans le groupe recevant la dose la plus élevée, soit 20 mg/kg/jour (250 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain). On n'a pas noté de papillomes chez les rats qui ont reçu par voie orale des doses équivalant à environ 12 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain. Lors d'une étude de 21 mois, aucune tumeur associée au traitement n'a été observée chez des souris mâles et femelles qui ont reçu par voie orale des doses allant jusqu'à 75 mg/kg/jour (~900 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain).

L'augmentation de la fréquence des papillomes vésicaux chez les rats mâles qui ont reçu de fortes doses est un effet caractéristique de la classe des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique chez les rats, attribuable à une augmentation des concentrations de sodium, de potassium et de cristaux dans l'urine ainsi qu'à une hausse du pH urinaire, toutes ces modifications étant provoquées par les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique. Les rats sont particulièrement prédisposés à l'apparition de papillomes en réponse à la présence de corps étrangers, de

substances entraînant une cristallurie et de sels de sodium dans divers composés, qui sont inertes lorsqu'ils sont administrés sous forme de sels de calcium.

Aucune modification dans l'épithélium de la vessie n'a été observée chez des chiens qui ont reçu par voie orale pendant un an des doses de dorzolamide de 2 mg/kg/jour ou chez des singes qui ont reçu par voie orale pendant un mois des doses de dorzolamide de 50 mg/kg/jour (des modifications de l'épithélium de la vessie sont survenues en moins de un mois chez des rats après l'administration de doses par voie orale). De plus, les singes qui ont reçu par voie topique ophtalmique une dose de 0,4 mg/kg/jour (~5 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain) pendant un an n'ont présenté aucune modification de l'épithélium vésical.

Mutagénicité

Le chlorhydrate de dorzolamide s'est révélé dépourvu de pouvoir mutagène selon les évaluations effectuées à l'aide des cinq épreuves suivantes : 1) épreuves cytogéniques *in vivo* (souris) à des doses allant jusqu'à 500 mg/kg/jour (6 250 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain); 2) recherche d'aberrations chromosomiques *in vitro*; 3) épreuve par élution alcaline; 4) épreuve V-79 (à des doses allant jusqu'à 10 µM) et 5) épreuve d'Ames, au cours de laquelle la concentration de chlorhydrate de dorzolamide la plus élevée, soit 10 000 µg/plaque, n'a pas fait au moins doubler le nombre de révertants dans les souches de *S. typhimurium* et d'*E. coli* utilisées pour les tests.

Reproduction

Lors des études sur la reproduction menées chez des rats ayant reçu le chlorhydrate de dorzolamide, on n'a observé aucun effet indésirable chez les mâles et les femelles ayant reçu des doses allant respectivement jusqu'à 188 ou 94 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain.

Développement

Aucune malformation du fœtus associée au traitement n'a été observée lors des études évaluant les effets toxiques du chlorhydrate de dorzolamide sur le développement de rats ayant reçu par voie orale des doses allant jusqu'à 10 mg/kg/jour (125 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain). Des études portant sur les effets nuisibles au développement, menées chez des lapins ayant reçu par voie orale des doses de chlorhydrate de dorzolamide $\geq 2,5$ mg/kg/jour (31 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain), ont mis en évidence des malformations vertébrales. Ces malformations ne se sont manifestées qu'aux doses provoquant une acidose métabolique qui a donné lieu à une baisse du gain pondéral chez les mères et à un poids moindre chez les fœtus. Ces malformations, observées seulement aux doses toxiques pour la mère, semblent représenter un effet caractéristique de la classe médicamenteuse associé à des perturbations des équilibres électrolytique et acido-basique, telles une diminution du taux de HCO₃⁻ veineux, une baisse du pH veineux et une diminution de la

kaliémie. Aucune malformation reliée au traitement n'a été observée à la dose de 1,0 mg/kg/jour (13 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain). L'acétazolamide, un inhibiteur de l'anhydrase carbonique administré par voie orale, cause des malformations du squelette chez les rats et les lapins par un mécanisme similaire.

Lors d'une étude sur le chlorhydrate de dorzolamide menée chez des rates qui allaitaient, on a observé, pendant la période de lactation, une diminution de 5 à 7 % du gain pondéral chez la progéniture des rates qui avaient reçu par voie orale une dose de chlorhydrate de dorzolamide de 7,5 mg/kg/jour (94 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain). On a aussi observé un léger retard du développement postnatal (éruption des incisives, canalisation vaginale et ouverture des yeux), attribuable à la réduction du poids fœtal, chez la progéniture des rates qui avaient reçu la dose de 7,5 mg/kg/jour (94 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain).

BIBLIOGRAPHIE

1. Gunning FP, Greve EL, Bron AM, Bosc JM, Royer JG, George JL, Lesure P, Sirbat D. Two topical carbonic anhydrase inhibitors sezolamide and dorzolamide in gelrite vehicle: A multiple-dose efficacy study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1993;231(7):384-88.
2. No author. MK-507 dorzolamide hydrochloride L-671 152 Trusopt[®]. *Drugs Future* 1993; 18(4):384.
3. No author. Dorzolamide offers new therapeutic approach in open-angle glaucoma. *Drugs Ther Perspect* 1994;3(8): 12.
4. Sanchez-Thorin JC. Clinical efficacy of a topical carbonic anhydrase inhibitor in open-angle glaucoma. *Chibret Int J Ophthalmol* 1994;10(2):37-41.
5. Wilkerson M, Cyrilin M, Lippa EA, Esposito D, Deasy D, Panebianco D, Fazio R, Yablonski M, Shields MB. Four-week safety and efficacy study of dorzolamide, a novel, active topical carbonic anhydrase inhibitor. *Arch Ophthalmol* 1993;111(10): 1343-50.
6. Collin HB, Carroll N. Ultrastructural changes to the corneal endothelium due to benzalkonium chloride. *Acta Ophthalmol* 1986;64(2):226-31.
7. Hättinen A, Teräsvirta M, Fräki JE. Contact allergy to components in topical ophthalmologic preparations. *Acta Ophthalmol* 1985;63:424-6.
8. Verin P, De Casamoyor J, Coulon P, Williamson W, Mortenousque B, Ndiaye P-A. Que faire des malades allergiques au benzalkonium (What to do in patients who are allergic to benzalkonium)& *Bull Soc Opht France* 1992;92(6-7):589-92.
9. Konowal A, Morrison JC, Brown SVL, Cooke DL, Maguire LJ, Verdier DV, et al. Irreversible corneal decompensation in patients treated with topical dorzolamide. *Am J Ophthalmol* 1999;127(4):403-6.
10. Monographie de produit : Trusopt[®] (chlorhydrate de dorzolamide), collyre stérile à 2 % - inhibiteur topique de l'anhydrase carbonique. Merck Frosst Canada Ltée, date de révision : 21 avril 2010.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX
CONSOUMATEURS**

 Apo-Dorzolamide

Collyre au chlorhydrate de dorzolamide à 2 %

Ce feuillet constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit publiée après l'obtention de l'autorisation de mise en marché d'APO-DORZOLAMIDE au Canada et s'adresse aux consommateurs. Ce feuillet est un résumé et ne contient donc pas tous les renseignements concernant APO-DORZOLAMIDE. Si vous avez des questions à propos de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Veillez lire les renseignements suivants attentivement. **Si vous désirez des explications ou de plus amples renseignements, consultez votre médecin ou votre pharmacien.**

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons de prendre ce médicament

APO-DORZOLAMIDE est la marque déposée de la substance appelée chlorhydrate de dorzolamide. Ce médicament est offert sur ordonnance du médecin seulement. APO-DORZOLAMIDE est un inhibiteur ophtalmique de l'anhydrase carbonique. APO-DORZOLAMIDE est prescrit pour abaisser une pression intraoculaire trop élevée dans un œil ou les deux yeux en raison d'une hypertension oculaire (hausse de la pression intraoculaire) ou d'un glaucome.

Effets de ce médicament

APO-DORZOLAMIDE inhibe une enzyme appelée anhydrase carbonique, ce qui diminue la production d'humeur aqueuse au niveau de l'œil. Ce processus contribue à réduire la pression dans l'œil.

Important - Ce médicament est prescrit pour le traitement d'un problème de santé particulier et pour votre usage personnel seulement. Il ne faut pas le donner à d'autres personnes ni l'utiliser pour traiter d'autres affections.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Il ne faut pas utiliser ce médicament après la date limite d'utilisation indiquée sur l'emballage.

Vous ne devez pas utiliser APO-DORZOLAMIDE si :

- vous êtes allergique à l'un des ingrédients entrant dans sa composition (voir la section « Ingrédients non médicinaux importants »);
- vous souffrez de troubles rénaux graves;
- vous prenez actuellement des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie orale.

Ingrédient médicinal

Dorzolamide à 2 % sous forme de chlorhydrate (sel), un composé apparenté aux sulfamides.

Ingrédients non médicinaux importants

Citrate de sodium dihydraté, eau pour injection, hydroxyde de sodium, hydroxyéthylcellulose et mannitol.

Le chlorure de benzalkonium est ajouté comme agent de conservation uniquement au collyre APO-DORZOLAMIDE.

Présentation

Le collyre APO-DORZOLAMIDE (chlorhydrate de dorzolamide) à 2 % est offert sous forme de gouttes ophtalmiques stériles.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Il est possible que ce médicament ne convienne pas à certaines personnes. Si vous croyez que **l'une** des situations suivantes s'applique dans votre cas, informez-en votre médecin :

- vous souffrez actuellement d'une autre maladie ou avez eu des problèmes médicaux dans le passé, y compris des problèmes aux yeux (touchant la cornée), ou vous avez subi une intervention chirurgicale aux yeux au cours d'un traitement par le dorzolamide;
- vous utilisez d'autres médicaments (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES);
- vous êtes allergique à certains médicaments;
- vous portez des verres de contact; dans ce cas, vous devriez consulter votre médecin avant d'utiliser APO-DORZOLAMIDE, car ce médicament contient du chlorure de benzalkonium comme agent de conservation. On ne doit pas administrer APO-DORZOLAMIDE pendant que l'on porte des verres de contact (souples). Il faut retirer les verres de contact avant d'administrer APO-DORZOLAMIDE et attendre au moins 15 minutes avant de les remettre.
- vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir;
- vous allaitez ou avez l'intention de le faire;
- vous avez ou avez déjà eu des troubles rénaux ou hépatiques.

Consultez votre médecin immédiatement si l'une ou l'autre des situations suivantes survient au cours de votre traitement par APO-DORZOLAMIDE :

- vous croyez présenter une réaction allergique causée par APO-DORZOLAMIDE, comme une éruption cutanée ou des démangeaisons, ou une réaction touchant l'œil, comme une conjonctivite;
- vous présentez une infection ou une irritation oculaire ou tout nouveau trouble oculaire, comme une rougeur des yeux ou un gonflement des paupières;
- vous devez subir une intervention chirurgicale aux yeux ou vous avez une lésion aux yeux;
- vous présentez une réaction cutanée grave accompagnée de symptômes tels que vésicules, desquamation de la peau, éruption cutanée rouge ou violacée, lésions cutanées et ulcères, associés à une fièvre et à des maux de gorge.

L'UTILISATION D'APO-DORZOLAMIDE N'EST PAS RECOMMANDÉE CHEZ LES ENFANTS.

Lors des études cliniques, l'effet du collyre au chlorhydrate de dorzolamide a été similaire chez les personnes âgées et les adultes plus jeunes.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Votre médecin doit aussi savoir si vous prenez ou avez l'intention de prendre d'autres médicaments (y compris des gouttes pour les yeux), qu'ils soient vendus avec ou sans ordonnance, en particulier de fortes doses d'AAS (acide acétylsalicylique) ou des sulfamides.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

- Ne commencez pas à prendre d'autres médicaments sans en avoir d'abord discuté avec votre médecin.
- Si plus d'un médicament ophtalmique topique est utilisé, il faut attendre au moins dix minutes entre les administrations.
- Si votre médecin a recommandé l'utilisation d'APO-DORZOLAMIDE en même temps que celle d'un bêta-bloquant sous forme de gouttes ophtalmiques pour réduire la pression dans vos yeux, la posologie d'APO-DORZOLAMIDE est de une goutte administrée dans l'œil ou les yeux atteints le matin et le soir.
- Ne modifiez pas la posologie de votre médicament sans consulter d'abord votre médecin. Si vous devez cesser votre traitement, communiquez immédiatement avec votre médecin.
- Évitez que l'embout du flacon distributeur ne soit en contact avec l'œil ou la région autour des yeux, car il risque alors d'être contaminé par des bactéries pouvant causer des infections aux yeux, ce qui pourrait entraîner des lésions graves aux yeux et même une perte de la vision. Pour écarter tout risque de contamination du flacon, évitez que l'embout du flacon ne touche une surface quelconque.

Posologie habituelle chez l'adulte

Votre médecin établira la posologie et la durée appropriées de votre traitement.

Lorsqu'APO-DORZOLAMIDE est utilisé seul, la posologie est de une goutte administrée dans l'œil ou les yeux atteints, le matin, l'après-midi et le soir.

Dose oubliée

Il est important d'administrer APO-DORZOLAMIDE tel que l'a prescrit votre médecin. Si vous oubliez une dose, administrez-la dès que possible. Cependant, s'il est presque temps d'administrer la dose suivante, omettez les gouttes oubliées et reprenez votre horaire habituel.

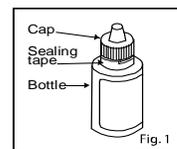
Dose excessive

Pour la gestion d'une surdose de médicaments soupçonnés, ingestion particulièrement orale, communiquez avec votre médecin, aller à la salle d'urgence la plus proche ou communiquer immédiatement avec le centre antipoison le plus proche pour obtenir des conseils.

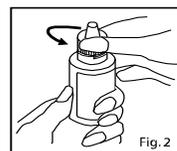
DIRECTIVES D'UTILISATION

Collyre APO-DORZOLAMIDE

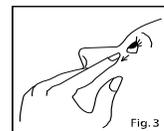
1. Avant d'utiliser le médicament pour la première fois, assurez-vous que la bande de sécurité du flacon n'est pas rompue.



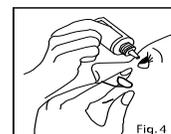
2. Pour ouvrir le flacon, dévissez le bouchon dans le sens des flèches.



3. Penchez la tête vers l'arrière et tirez doucement sur la paupière inférieure de manière à former une poche entre la paupière et l'œil, tel qu'il est illustré ci-dessous.



4. Inversez le flacon et pressez-le délicatement avec le pouce et l'index jusqu'à ce qu'une seule goutte tombe dans l'œil, conformément aux directives de votre médecin. ÉVITEZ QUE L'EMBOUT DU FLACON DISTRIBUTEUR NE TOUCHE L'ŒIL OU LA PAUPIÈRE.



5. Répétez les étapes 3 et 4 pour l'autre œil, si telle est la prescription du médecin.
6. Revissez le bouchon jusqu'à ce qu'il soit en contact étroit avec le flacon. Ne serrez pas trop le bouchon.
7. L'embout du flacon distributeur est conçu pour délivrer une goutte prédosée; par conséquent, il ne faut PAS agrandir l'orifice de l'embout.
8. Lorsque toutes les doses auront été administrées, il restera un peu de médicament dans le flacon. Ceci est normal, puisque le flacon contient une quantité additionnelle d'APO-DORZOLAMIDE. Ne vous inquiétez pas, vous avez reçu la quantité exacte d'APO-DORZOLAMIDE prescrite par votre médecin. N'essayez pas de retirer l'excès de médicament du flacon distributeur.

9. Lorsqu'elles ne sont pas utilisées adéquatement, les solutions ophtalmiques risquent d'être contaminées par des bactéries couramment responsables d'infections des yeux. L'utilisation d'une solution ophtalmique contaminée peut provoquer des lésions graves aux yeux et une détérioration subséquente de la vision. Si vous croyez que votre médicament pourrait avoir été contaminé ou si vous présentez une infection des yeux, communiquez immédiatement avec votre médecin pour savoir si vous devez cesser d'utiliser ce flacon de médicament.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Tout médicament peut avoir des effets indésirables ou inattendus.

Vous pouvez présenter des symptômes aux yeux, tels une sensation de brûlure et des élancements, une vision brouillée, des démangeaisons, des larmoiements, une rougeur, une douleur, un gonflement ou la formation de croûtes au niveau des paupières. Vous pouvez aussi avoir un goût amer dans la bouche après l'administration des gouttes ophtalmiques.

Les autres effets indésirables possibles sont, entre autres, des maux de tête, des saignements de nez, une sécheresse de la bouche, des nausées, de la fatigue, des calculs rénaux et, rarement, une éruption cutanée. Si vous présentez une réaction cutanée grave accompagnée de symptômes tels que vésicules, desquamation de la peau, éruption cutanée rouge ou violacée, lésions cutanées et ulcères, associés à une fièvre et à des maux de gorge, cessez immédiatement de prendre le médicament et communiquez avec votre médecin.

Des cas de réaction allergique au collyre au chlorhydrate de dorzolamide se manifestant par des symptômes, tels une enflure, une difficulté à respirer, des démangeaisons et de l'urticaire (éruption surélevée sur la peau) ont été signalés après la commercialisation du produit. Si vous présentez de tels symptômes, cessez votre traitement et communiquez avec votre médecin.

Votre médecin ou votre pharmacien a une liste complète des effets indésirables qui peuvent survenir lors de l'utilisation de ce médicament. Informez sans délai votre médecin ou votre pharmacien de tout symptôme inhabituel.

Des effets indésirables possibles, tels des troubles de la vision, peuvent altérer votre capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine.

Si une personne avale le contenu d'un flacon, communiquez avec votre médecin immédiatement.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet secondaire inattendu pendant votre traitement par APO-DORZOLAMIDE, veuillez contacter votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver à la température ambiante, entre 15 et 30 °C (entre 59 et 86 °F), à l'abri de la lumière.

Garder tout médicament hors de la portée des enfants.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné associé à l'usage d'un médicament au programme Canada Vigilance, comme suit :

- en ligne : www.santecanada.gc.ca/medeffet
- par téléphone (numéro sans frais) : 1-866-234-2345
- en remplissant un formulaire de notification du programme Canada Vigilance et en le retournant :
 - par télécopieur (numéro sans frais) : 1-866-678-6789 ou
 - par courrier : Programme Canada Vigilance Santé Canada
Indice de l'adresse 0701D
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Des enveloppes affranchies, le formulaire de Canada Vigilance et les directives sur le signalement des effets secondaires sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada, à l'adresse www.santecanada.gc.ca/medeffet.

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Si vous avez des questions à propos de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

NE JETEZ PAS CE DÉPLIANT avant d'avoir fini de prendre votre médicament. Vous pourriez vouloir le consulter de nouveau.

On peut obtenir le présent document et la monographie de produit intégrale rédigée pour les professionnels de la santé en faisant la demande à DISpédia, le Service d'information sur les médicaments d'Apotex, par téléphone au 1-800-667-4708 ou par courriel à dispedia@apotex.com.

Ce feuillet a été rédigé par Apotex Inc., Toronto, Ontario, M9L 1T9.

Dernière révision : 25 octobre 2010