

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **DORZOLAMIDE-TIMOLOL**

Dorzolamide (sous forme de chlorhydrate de dorzolamide USP) 2,0 % et
timolol (sous forme de maléate de timolol USP) 0,5 % p/v

Solution ophtalmique stérile

Traitement de la pression intra-oculaire élevée
(inhibiteur topique de l'anhydrase carbonique et bêtabloquant topique)

Alcon Canada Inc.
2665 boul. Meadowpine
Mississauga (Ontario)
L5N 8C7

Date de préparation :
Le 1 octobre 2010

Numéro de la demande : 131041

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL 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	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	9
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	10
SURDOSAGE	11
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	12
STABILITÉ ET ENTREPOSAGE.....	14
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	14
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	15
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	15
ÉTUDES CLINIQUES	17
TOXICOLOGIE	18
BIBLIOGRAPHIE.....	23
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	25

Pr **DORZOLAMIDE-TIMOLOL**

Dorzolamide (sous forme de chlorhydrate de dorzolamide USP) 2,0 % et
timolol (sous forme de maléate de timolol USP) 0,5 %

Solution ophtalmique stérile

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/ teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Ophthalmique	Solution; chaque mL contient 20 mg de dorzolamide et 5 mg de timolol.	Chlorure de benzalkonium <i>Voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour la liste complète des ingrédients.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

La solution ophtalmique dorzolamide 2 %-timolol 0,5 % est indiquée pour le traitement d'une pression intra-oculaire (PIO) élevée chez les patients présentant :

- une hypertension oculaire
 - un glaucome à angle ouvert
- lorsqu'un traitement concomitant est approprié.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des composants du produit. Pour obtenir une liste complète, consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie.

Bronchospasme (y compris l'asthme bronchique ou des antécédents d'asthme bronchique) et broncho-pneumopathie chronique obstructive.

Bradycardie sinusale, bloc auriculo-ventriculaire du 2^e ou du 3^e degré, insuffisance cardiaque manifeste, choc cardiogénique.

La solution ophtalmique dorzolamide 2 %-timolol 0,5 % (chlorhydrate de dorzolamide et maléate de timolol) n'a pas été évaluée chez les patients présentant une insuffisance rénale grave

(CICr < 0,5 mL/s). Toutefois, l'utilisation de ce médicament est déconseillée chez ces patients, car le chlorhydrate de dorzolamide et son métabolite sont excrétés principalement par les reins.

L'administration concomitante d'un inhibiteur de l'anhydrase carbonique oral et d'un inhibiteur de l'anhydrase carbonique topique peut potentialiser les effets généraux connus de ce type de médicament. L'administration concomitante de la solution ophtalmique dorzolamide 2 %-timolol 0,5 % et d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique oraux n'a pas été étudiée et n'est pas recommandée.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Comme c'est le cas avec d'autres agents ophtalmiques topiques, les substances actives de ce médicament peuvent passer dans la circulation générale. Le dorzolamide est un sulfamide et le timolol est un bêtabloquant. Les réactions indésirables observées après l'administration orale des sulfamides et des bêtabloquants peuvent donc aussi survenir à la suite de l'administration topique, y compris des réactions graves, p. ex., 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.

Les patients présentant un glaucome aigu à angle fermé requièrent d'autres interventions thérapeutiques, en plus de l'administration d'hypotenseurs oculaires. La solution ophtalmique dorzolamide 2 %-timolol 0,5 % n'a pas été étudiée chez des patients présentant un glaucome aigu à angle fermé.

On doit administrer les bêtabloquants avec prudence aux patients sujets à l'hypoglycémie spontanée ou aux patients diabétiques (surtout dans les cas de diabète instable) qui prennent de l'insuline ou des hypoglycémifiants oraux. Les bêtabloquants peuvent masquer les signes et les symptômes d'une hypoglycémie aiguë.

En raison de la présence de maléate de timolol, il est nécessaire de maîtriser l'insuffisance cardiaque avant d'instaurer un traitement par la solution ophtalmique dorzolamide 2 %-timolol 0,5 %. On doit surveiller l'apparition de signes d'insuffisance cardiaque et vérifier le pouls des patients présentant des antécédents de maladie cardiaque grave.

On a signalé des réactions respiratoires et cardiaques après l'administration d'une solution ophtalmique de maléate de timolol, y compris des décès attribuables à un bronchospasme chez les asthmatiques et, rarement, des décès reliés à une insuffisance cardiaque.

Système cardio-vasculaire

Chirurgie majeure

Les avis sont partagés quant à la nécessité ou l'utilité de cesser tout traitement par bêtabloquants avant une opération chirurgicale majeure. Si cela s'avère nécessaire pendant l'intervention, il est possible d'inverser les effets des bêtabloquants par l'administration de doses suffisantes

d'agonistes bêta-adrénergiques comme l'isoprotérénol, la dopamine, la dobutamine ou le lévartérol.

Système endocrinien et métabolisme

Thyrotoxicose

Les bêtabloquants peuvent masquer certains signes cliniques d'hyperthyroïdie (p. ex., une tachycardie). Aussi, les sujets chez lesquels on soupçonne le développement d'une thyrotoxicose doivent faire l'objet d'une attention particulière pour éviter un retrait brusque du médicament qui pourrait déclencher une crise thyrotoxique.

Système immunitaire

Réactions immunitaires et hypersensibilité

Lors des études cliniques, on a signalé des effets indésirables locaux, essentiellement une conjonctivite et des réactions palpébrales, lors de l'administration prolongée d'une solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide. Certaines de ces réactions avaient l'aspect et l'évolution cliniques d'une réaction de type allergique, qui ont disparu à l'arrêt du traitement. On a noté des réactions similaires lors de l'administration de la solution ophtalmique dorzolamide 2 %-timolol 0,5 %. Si de telles réactions se manifestent avec la solution ophtalmique dorzolamide 2 %-timolol 0,5 %, il faut envisager d'arrêter le traitement.

Les patients qui ont des antécédents d'atopie ou de réaction anaphylactique grave à une variété d'allergènes peuvent, au cours d'un traitement par des bêtabloquants, présenter des réactions plus prononcées lors de contacts répétés avec ces allergènes, que ces contacts soient accidentels ou dans un contexte diagnostique ou thérapeutique. Il est possible que ces patients soient réfractaires aux doses habituelles d'épinéphrine utilisées pour traiter les réactions anaphylactiques.

Troubles neurologiques

Faiblesse musculaire

On a rapporté que les bêtabloquants pouvaient accentuer la faiblesse musculaire accompagnant certains symptômes myasthéniques (p. ex., diplopie, ptosis et faiblesse générale). On a signalé, quoique rarement, que le timolol augmentait la faiblesse musculaire chez certains patients présentant des symptômes myasthéniques.

Insuffisance vasculaire cérébrale

En raison des effets possibles des bêtabloquants sur la tension artérielle et sur le pouls, il faut user de prudence lorsqu'on administre ces médicaments à des patients souffrant d'insuffisance vasculaire cérébrale. Si des signes ou des symptômes évoquant une baisse du débit sanguin cérébral apparaissent après l'instauration du traitement par la solution ophtalmique dorzolamide 2 %-timolol 0,5 %, il faut envisager un traitement de remplacement.

Troubles ophtalmologiques

Œdème cornéen

Il y a un risque accru de développement d'un œdème cornéen irréversible chez les patients atteints de glaucome qui présentent des anomalies endothéliales, notamment de la densité ou de la morphologie cellulaires. Chez de tels patients, on recommande d'examiner la cornée, avec une attention particulière à l'endothélium, avant et pendant un traitement par la solution ophtalmique dorzolamide 2 %-timolol 0,5 %.

Œdème cornéen et décompensation cornéenne irréversible

On a signalé des cas d'œdème cornéen et de décompensation cornéenne irréversible durant un traitement par le dorzolamide chez des patients présentant des ulcères chroniques de la cornée préexistants ou des antécédents de chirurgie intra-oculaire, On doit donc user de prudence lorsqu'on utilise la solution ophtalmique dorzolamide 2 %-timolol 0,5 % chez ce type de patients.

Lentilles cornéennes

L'agent de conservation utilisé dans la solution ophtalmique dorzolamide 2 %-timolol 0,5 % est le chlorure de benzalkonium, qui peut se déposer sur les lentilles cornéennes souples. On doit donc éviter d'utiliser la solution ophtalmique dorzolamide 2 %-timolol 0,5 % pendant le port de ces lentilles. Le patient doit enlever ses lentilles cornéennes avant d'utiliser la solution ophtalmique dorzolamide 2 %-timolol 0,5 % et attendre 15 minutes au moins avant de les remettre.

Décollement choroidien

On a signalé des décollements de la choroïde lors de traitements visant à diminuer la production d'humeur aqueuse (timolol, acétazolamide) après une chirurgie filtrante. Dans les cas de décollement choroidien chronique ou récidivant, on doit cesser toute forme de traitement visant à diminuer la production d'humeur aqueuse et traiter énergiquement l'inflammation endogène.

Insuffisance hépatique

La solution ophtalmique dorzolamide 2 %-timolol 0,5 % n'a pas été évaluée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique et devrait, par conséquent, être utilisée avec prudence chez ces patients.

Populations particulières

Femmes enceintes

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée auprès de femmes enceintes. La solution ophtalmique dorzolamide 2 %-timolol 0,5 % ne devrait être utilisée au cours de la grossesse que si les bienfaits potentiels pour la mère justifient les risques pour le fœtus.

Femmes qui allaitent

On ignore si, comme c'est le cas du maléate de timolol, le chlorhydrate de dorzolamide est excrété dans le lait maternel humain. Étant donné le potentiel de réactions indésirables graves chez l'enfant au sein, la mère doit décider, selon l'importance du traitement pour elle, d'interrompre le traitement, ou d'arrêter l'allaitement.

Lors d'une étude du chlorhydrate de dorzolamide administré à des rates allaitantes, on a observé pendant la période de lactation une diminution de 5 % à 7 % du gain pondéral chez les petits de rates ayant reçu une dose orale de 7,5 mg/kg/jour (soit 94 fois la dose ophtalmique maximum 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 les petits de rates ayant reçu une dose de 7,5 mg/kg/jour (soit 94 fois la dose ophtalmique maximum recommandée chez l'humain).

Enfants

L'innocuité et l'efficacité de la solution ophtalmique dorzolamide 2 %-timolol 0,5 % n'ont pas été établies chez les enfants.

Personnes âgées (> 65 ans)

Lors des études cliniques portant sur la solution ophtalmique dorzolamide 2 %-timolol 0,5 %, 49 % des patients étaient âgés de 65 ans et plus et 13 %, de 75 ans et plus. Aucune différence globale d'efficacité et d'innocuité du produit n'a été observée entre les personnes âgées et les patients plus jeunes; cependant, on ne peut pas écarter la possibilité d'une sensibilité plus élevée chez certains patients âgés.

Surveillance et analyses de laboratoire

La solution ophtalmique dorzolamide 2 %-timolol 0,5 % n'a été associée à aucune perturbation électrolytique importante du point de vue clinique.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables

Voici un aperçu des effets indésirables observés avec l'un ou l'autre des composants du produit, qui pourraient survenir avec la solution ophtalmique dorzolamide 2 %-timolol 0,5 % :

Chlorhydrate de dorzolamide

Céphalées, inflammation palpébrale, formation de croûtes sur les paupières, irritation palpébrale, asthénie/fatigue, iridocyclite, éruption cutanée, étourdissements, paresthésie, kératite ponctuée superficielle, myopie transitoire (qui disparaissait à l'arrêt du traitement); signes et symptômes de réactions locales, y compris des réactions palpébrales et des réactions allergiques générales telles que : œdème angioneurotique, bronchospasme, urticaire, épistaxis, prurit, irritation de la gorge et sécheresse de la bouche.

Maléate de timolol (formulation topique)

Signes et symptômes d'irritation oculaire tels que : conjonctivite, blépharite, kératite et diminution de la sensibilité de la cornée, sécheresse oculaire, troubles de la vision, en particulier des changements réfractifs (attribuables, dans certains cas, au retrait d'un traitement par myotique), diplopie et ptosis, décollement choroidien à la suite d'une chirurgie filtrante, acouphène. On a signalé des cas d'aggravation ou de déclenchement de certains troubles cardiovasculaires, pulmonaires ou autres, probablement reliés aux effets du blocage général des récepteurs bêta-adrénergiques (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Ces

troubles comprennent, entre autres : bradycardie, arythmies, hypotension, syncope, bloc cardiaque, accident vasculaire cérébral, ischémie cérébrale, palpitations, arrêt cardiaque, œdème, claudication, phénomène de Raynaud, froideur des extrémités. On a aussi signalé de rares cas d'insuffisance cardiaque congestive et d'hypoglycémie masquée chez des patients diabétiques insulino-dépendants. On a noté lors des études cliniques : légère réduction de la fréquence cardiaque au repos chez certains patients ; bronchospasme (surtout chez les patients présentant une maladie bronchospastique préexistante), toux, céphalées, asthénie, fatigue, douleur thoracique, alopecie, éruption psoriasiforme ou exacerbation d'un psoriasis, signes et symptômes de réaction allergique, y compris réaction anaphylactique, angio-œdème, urticaire, éruption cutanée localisée ou généralisée, étourdissements, aggravation des signes et des symptômes de myasthénie grave, insomnie, cauchemars, perte de la mémoire, paresthésie, diarrhée, dyspepsie, sécheresse de la bouche, baisse de la libido, maladie de La Peyronie, lupus érythémateux disséminé

Maléate de timolol (formulation orale)

Les effets indésirables rapportés en clinique après l'administration de maléate de timolol par voie orale peuvent être considérés comme des effets secondaires possibles de la solution ophtalmique de maléate de timolol.

Effets indésirables durant les études cliniques

Lors des études cliniques, la solution ophtalmique dorzolamide 2 %-timolol 0,5 % était généralement bien tolérée; aucun effet indésirable propre à l'association médicamenteuse n'a été signalé. Les effets indésirables signalés se sont limités à ceux déjà observés avec le chlorhydrate de dorzolamide ou avec le maléate de timolol. En générale, les effets indésirables étaient légers, sans causer l'arrêt du traitement.

Au cours d'études cliniques d'une durée pouvant atteindre 15 mois, 1035 patients ont été traités par la solution ophtalmique dorzolamide 2 %-timolol 0,5 %. Environ 2,4 % de tous les patients ont dû cesser l'administration de la solution ophtalmique dorzolamide 2 %-timolol 0,5 % en raison d'effets oculaires indésirables; 1,2 % de tous les patients ont abandonné le traitement à cause d'effets indésirables locaux évoquant une allergie ou une hypersensibilité.

Les effets indésirables reliés au médicament le plus souvent signalés étaient : sensations de brûlure et picotements oculaires (10,7 %), altération du goût (5,8 %), érosion de la cornée (2,0 %), hyperémie conjonctivale (1,8 %), vision brouillée (1,4 %), larmoiement (1,0 %) et démangeaison oculaire. De rares cas de lithiase rénale ont aussi été rapportés (0,9 %).

Effets indésirables signalés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants ont été signalés après la mise en marché du produit : dyspnée, insuffisance respiratoire, dermatite de contact, bradycardie, bloc cardiaque, décollement choroïdien à la suite d'une chirurgie filtrante, nausées, œdème cornéen chez les patients atteints de glaucome présentant des anomalies endothéliales, (notamment de densité ou de morphologie cellulaires), syndrome de Stevens-Johnson et épidermolyse bulleuse toxique.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Aucune étude spécifique portant sur les interactions médicamenteuses n'a été effectuée avec la solution ophtalmique dorzolamide 2 %-timolol 0,5 %.

Lors des études cliniques, la solution ophtalmique dorzolamide 2 %-timolol 0,5 % a été utilisée en même temps que les médicaments à action générale suivants, sans signe d'interaction indésirable : inhibiteurs de l'ECA, inhibiteurs calciques, diurétiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens, acide acétylsalicylique compris, et hormones (p. ex., œstrogènes, insuline et thyroxine). On ne doit toutefois jamais ignorer la possibilité d'interactions avec d'autres médicaments.

Interactions médicament-médicament

Les interactions médicamenteuses suivantes accompagnaient l'un des composants de la solution ophtalmique dorzolamide 2 %-timolol 0,5 %, d'autres bêtabloquants ou des sulfamides.

Déséquilibres acido-basiques

Le dorzolamide, l'un des composants de la solution ophtalmique dorzolamide 2 %-timolol 0,5 %, est un inhibiteur de l'anhydrase carbonique qui passe dans la circulation générale même si le produit est administré par voie topique. Lors des études cliniques, la solution ophtalmique dorzolamide 2 %-timolol 0,5 % ne s'est accompagnée d'aucun déséquilibre acido-basique. Par contre, on a signalé de tels déséquilibres avec les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique oraux qui ont, dans certains cas, provoqué des interactions médicamenteuses (p. ex., toxicité associée à un traitement par de fortes doses de salicylates). Il convient donc d'envisager la possibilité de telles interactions médicamenteuses chez les patients recevant un traitement par la solution ophtalmique dorzolamide 2 %-timolol 0,5 %.

Inhibiteurs calciques ou médicaments épuisant les catécholamines

L'administration concomitante d'une solution ophtalmique de maléate de timolol et d'inhibiteurs calciques oraux, de médicaments épuisant les catécholamines ou de bêtabloquants peut entraîner des effets additifs et causer de l'hypotension, des perturbations de la conduction auriculo-ventriculaire, une insuffisance ventriculaire gauche ou une bradycardie marquée.

Quinidine

On a observé une potentialisation du bêtablocage général (p. ex., une diminution de la fréquence cardiaque, une dépression) au cours d'un traitement associant des inhibiteurs de l'isoenzyme CYP2D6 (p. ex. quinidine et ISRS) et le timolol.

Clonidine

Les bêtabloquants administrés par voie orale peuvent exacerber l'hypertension de rebond qui peut suivre l'arrêt de la clonidine. Si ces deux médicaments sont administrés ensemble, il faut arrêter l'administration du bêtabloquant plusieurs jours avant le retrait graduel de la clonidine. Pour remplacer la clonidine par des bêtabloquants, attendre plusieurs jours après le retrait de la clonidine pour instaurer le traitement par les bêtabloquants.

Bêtabloquants

Surveiller de près les patients qui reçoivent déjà un bêtabloquant par voie générale et à qui on administre la solution ophtalmique dorzolamide 2 %-timolol 0,5 %, afin de déceler tout effet additif sur la pression intra-oculaire ou sur les effets généraux connus du bêtablocage. L'administration concomitante de deux bêtabloquants topiques est déconseillée.

Épinéphrine

Bien que la solution ophtalmique dorzolamide 2 %-timolol 0,5 % administrée seule ait peu ou pas d'effet sur le diamètre pupillaire, on a rapporté à l'occasion des cas de mydriase dus à l'administration concomitante de maléate de timolol et d'épinéphrine.

Interactions avec des tests de laboratoire

Les changements importants au plan clinique dans les résultats des analyses courantes de laboratoire étaient rarement été reliés à l'administration de maléate de timolol à action générale. On a observé de légères augmentations de l'azote uréique sanguin, du potassium sérique, de l'acide urique sérique et des triglycérides, ainsi que de légères diminutions de l'hémoglobine, de l'hématocrite et du cholestérol LHD. Cependant, ces changements n'étaient ni évolutifs, ni accompagnés de manifestations cliniques.

Effets du médicament sur le style de vie

Aptitude à conduire un véhicule ou une machine

Certains effets secondaires de la solution ophtalmique dorzolamide 2 %-timolol 0,5 % peuvent affecter l'aptitude à conduire un véhicule ou une machine (Voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et EFFETS INDÉSIRABLES.)

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Dose recommandée et ajustement de la posologie

La posologie recommandée pour la solution ophtalmique dorzolamide 2 %-timolol 0,5 % est une goutte dans l'œil (ou les deux yeux) deux fois par jour.

Pour remplacer la solution ophtalmique dorzolamide 2 %-timolol 0,5 % par un autre médicament antiglaucomateux topique, administrer une dernière fois le ou les autres agents précédents aux doses quotidiennes normales puis, le lendemain, commencer le traitement par la solution ophtalmique dorzolamide 2 %-timolol 0,5 %.

Si plus d'un médicament ophtalmique topique est utilisé, attendre au moins dix minutes entre les administrations.

Dose oubliée

Si une dose est oubliée, l'administrer le plus tôt possible. Toutefois, s'il est bientôt temps d'administrer la dose suivante, omettre les gouttes oubliées et administrer la dose suivante à l'heure habituelle.

SURDOSAGE

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

On ne dispose pas de données concernant le surdosage à la suite de l'ingestion accidentelle ou délibérée de la solution ophtalmique dorzolamide 2 %-timolol 0,5 % chez l'humain.

On a signalé des cas de surdosage accidentel avec une solution ophtalmique de maléate de timolol qui ont produit des réactions générales semblables à celles observées avec les bêtabloquants administrés par voie générale, notamment : étourdissements, céphalées, dyspnée, bradycardie, bronchospasme et arrêt cardiaque. Les signes et les symptômes les plus susceptibles de se produire en cas de surdosage avec le dorzolamide sont : déséquilibre électrolytique, apparition d'une acidose et, peut-être aussi, effets sur le système nerveux central (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

En cas de surdosage, adopter un traitement symptomatique et de soutien. Surveiller les électrolytes sériques (en particulier le potassium) et le pH sanguin. Des études ont montré que le timolol n'est pas facilement éliminé par dialyse.

Voici les mesures thérapeutiques spécifiques à prendre en cas de surdosage avec le maléate de timolol, fournies à titre de référence.

Lavage gastrique : Si le produit a été ingéré.

Bradycardie symptomatique : Administrer du sulfate d'atropine par voie intraveineuse à raison de 0,25 mg à 2 mg pour induire un blocage vagal. Si la bradycardie persiste, administrer avec prudence du chlorhydrate d'isoprotérénol par voie intraveineuse. Dans les cas réfractaires, envisager l'implantation d'un stimulateur cardiaque par voie transveineuse.

Hypotension : Administrer un hypertenseur sympathomimétique comme la dopamine, la dobutamine ou le lévartérénol. Selon certains rapports, l'administration de chlorhydrate de glucagon serait bénéfique dans les cas réfractaires.

Bronchospasme : Administrer du chlorhydrate d'isoprotérénol. On peut également envisager un traitement additionnel par l'aminophylline

Insuffisance cardiaque aiguë : On recommande d'instaurer immédiatement le traitement classique par la digitaline, les diurétiques et l'oxygène. Dans les cas réfractaires, on conseille d'administrer de l'aminophylline par voie intraveineuse. Au besoin, ce traitement peut être suivi de l'administration de chlorhydrate de glucagon dont l'action serait bénéfique selon certains rapports.

Bloc cardiaque (du 2^e ou du 3^e degré) : Administrer du chlorhydrate d'isoprotérénol ou implanter un stimulateur cardiaque par voie transveineuse.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La solution ophtalmique dorzolamide 2 %-timolol 0,5 % est la première association de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol. Chacun de ces deux composants abaisse la pression intra-oculaire en diminuant la sécrétion d'humeur aqueuse, par des mécanismes différents.

Le chlorhydrate de dorzolamide est un puissant inhibiteur de l'anhydrase carbonique II chez l'humain. L'inhibition de l'anhydrase carbonique au niveau du procès ciliaire de l'œil entraîne une diminution de la sécrétion d'humeur aqueuse, probablement en ralentissant la formation d'ions bicarbonate, avec réduction subséquente du transport du sodium et de liquides. Le maléate de timolol est un inhibiteur non sélectif des récepteurs bêta-adrénergiques dépourvu d'activité sympathomimétique intrinsèque, d'activité dépressive directe sur le myocarde ou d'effet anesthésique local (activité stabilisante de membrane). L'effet combiné de ces deux agents entraîne une réduction de la pression intra-oculaire plus marquée que celle obtenue avec chacun de ces médicaments administrés seuls.

Après une administration topique, la solution ophtalmique dorzolamide 2 %-timolol 0,5 % réduit la pression intra-oculaire élevée, que celle-ci soit due ou non à un glaucome. L'hypertension oculaire est un facteur de risque majeur dans la pathogenèse des lésions du nerf optique et de la perte de champ visuel liée au glaucome. Plus la pression intra-oculaire est élevée, plus le risque de perte de champ visuel et de lésion du nerf optique est grand. La solution ophtalmique dorzolamide 2 %-timolol 0,5 % abaisse la pression intra-oculaire sans les effets secondaires caractéristiques des miotiques comme l'héméralopie, le spasme d'accommodation et la contraction pupillaire.

Pharmacocinétique

Chlorhydrate de dorzolamide

À la différence des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique oraux, le chlorhydrate de dorzolamide administré par voie topique exerce ses effets à des doses beaucoup plus faibles, ce qui permet de réduire l'exposition générale au médicament.

Le dorzolamide administré par voie topique passe dans la circulation générale. Pour évaluer le potentiel d'inhibition générale de l'anhydrase carbonique à la suite de l'administration topique du médicament, on a mesuré les concentrations du médicament et de son métabolite dans les globules rouges et dans le plasma, puis l'inhibition de l'anhydrase carbonique dans les globules rouges. En administration prolongée, le dorzolamide s'accumule dans les globules rouges par fixation sélective à l'anhydrase carbonique II (AC-II), pendant que la concentration plasmatique du médicament est maintenue extrêmement faible. La substance mère forme un seul métabolite, le N-déséthyl dorzolamide, dont l'action inhibitrice sur l'AC-II est moins puissante et qui inhibe aussi une isoenzyme moins active, l'AC-I. Le métabolite s'accumule donc dans les globules rouges où il se lie surtout à l'AC-I. Le dorzolamide se lie modérément aux protéines plasmatiques (environ 33 %). Le dorzolamide est excrété sous forme inchangée dans l'urine, de même que son métabolite. Lorsqu'on cesse l'administration du médicament, le dorzolamide est éliminé des globules rouges de façon non

linéaire ; on note d'abord une diminution rapide de la concentration du médicament, suivie d'une phase d'élimination plus lente, avec une demi-vie de quatre mois environ.

Pour simuler l'exposition générale maximum après l'administration topique prolongée, le dorzolamide a été administré par voie orale à huit sujets en bonne santé pendant une période maximum de 20 semaines. La dose quotidienne de 4 mg de dorzolamide par voie orale équivaut à peu près à la quantité maximum de dorzolamide reçue par administration oculaire de chlorhydrate de dorzolamide à 2 %, 3 fois par jour. Le dorzolamide et son métabolite ont atteint l'état stationnaire en 4 et 13 semaines, respectivement, avec les observations suivantes :

- les concentrations plasmatiques de dorzolamide et de son métabolite étaient en général inférieures au seuil de quantification (15 nM) du test, indiquant une absence presque totale du médicament et de son métabolite à l'état libre;
- dans les globules rouges, la concentration de dorzolamide s'approchait de la capacité de fixation de l'AC-II (20 à 25 µM) et celle du métabolite était située au voisinage de 12 à 15 µM, soit bien inférieure à la capacité de fixation de l'AC-I (125 à 155 µM);
- dans les globules rouges, l'inhibition de l'activité de l'AC-II et de l'activité totale de l'anhydrase carbonique était inférieure au degré d'inhibition considéré comme nécessaire pour obtenir un effet pharmacologique sur la fonction rénale et sur la respiration.

Maléate de timolol

Le maléate de timolol est un inhibiteur non sélectif des récepteurs bêta-adrénergiques, qui est dépourvu d'activité sympathomimétique intrinsèque, d'activité dépressive directe sur le myocarde ou d'effet anesthésique local (activité stabilisante de membrane).

Le maléate de timolol se lie de façon réversible à un élément de la membrane cellulaire, le récepteur bêta-adrénergique, inhibant ainsi la réponse biologique qui se produit généralement lorsque le récepteur est activé. Cet antagonisme de compétition spécifique inhibe la stimulation des récepteurs bêta-adrénergiques par les catécholamines, tant endogènes qu'exogènes, ayant une activité agoniste. Il est possible d'inverser ce blocage en augmentant la concentration de l'agoniste, ce qui rétablit la réponse biologique habituelle.

Après administration orale ou ophtalmique, le maléate de timolol [isomère optique S(-)] subit une transformation métabolique importante. Le médicament et ses métabolites (dérivés hydroxyéthylamino et hydroxyéthylglycolamino, ainsi qu'un troisième métabolite mineur issu de l'hydroxylation d'un groupement méthyle terminal sur la fraction tertiaire butylamine) sont excrétés principalement par les reins. Si l'on se fonde sur la corrélation avec le métabolisme de la débrisoquine, le métabolisme du timolol est régi essentiellement par l'isoenzyme 2D6 du cytochrome P450. Le dorzolamide est éliminé surtout par excrétion urinaire sous forme inchangée. La voie métabolique utilisée par le dorzolamide (isoenzymes 2C9, 2C19 et 3A4 du cytochrome P450) est différente de celle empruntée par le timolol. Des études *in vitro* utilisant des microsomes d'hépatocytes humains ont montré que le dorzolamide ne change pas le métabolisme du timolol à une concentration maximum de 200 µM. Par conséquent, il est peu probable que l'association du

timolol et du dorzolamide change l'exposition générale à l'un ou l'autre de ces médicaments. Le timolol se fixe modérément (< 60 %) aux protéines plasmatiques.

Dans une étude de la concentration plasmatique de médicament chez six sujets, on a calculé l'exposition générale au timolol après deux administrations topiques quotidiennes d'une solution ophtalmique de maléate de timolol 0,5 %. La concentration plasmatique maximum moyenne était de 0,46 ng/mL après administration le matin et de 0,35 ng/mL après administration l'après-midi.

On a estimé que la biodisponibilité générale du timolol après administration intra-oculaire équivalait à environ 50 % de la concentration plasmatique (10 à 20 ng/mL) mesurée après une dose orale de 5 mg.

STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

Solution ophtalmique dorzolamide 2 %-timolol 0,5 %

Conserver le produit entre 2 °C et 25 °C. Le protéger de la lumière.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

La solution ophtalmique dorzolamide 2 %-timolol 0,5 % est présentée sous la forme d'une solution aqueuse, stérile, isotonique, tamponnée, légèrement visqueuse. Chaque millilitre de la solution ophtalmique dorzolamide 2 %-timolol 0,5 % contient 20,00 mg de dorzolamide (22,3 mg de chlorhydrate de dorzolamide) et 5,00 mg de timolol (6,83 mg de maléate de timolol) comme ingrédients actifs.

Ingrédients non médicinaux : citrate de sodium, hydroxyéthylcellulose, hydroxyde de sodium, mannitol et eau pour injection. Du chlorure de benzalkonium (0,0075 %) est ajouté comme agent de conservation.

La solution ophtalmique dorzolamide 2 %-timolol 0,5 % est un liquide transparent, incolore ou presque incolore, légèrement visqueux. Il est offert dans les bouteilles DROP-TAINER^{MD} standard d'Alcon^{MD} en polyéthylène basse densité contenant 5 mL de solution (bouteille de 8 mL) ou 10 mL de solution (bouteille de 10 mL), avec un distributeur compte-gouttes en polyéthylène basse densité et un bouchon en polypropylène (PP). La bouteille est blanche et le bouchon bleu. La protection est assurée par un manchon thermo-rétracté en chlorure de polyvinyle (PVC) autour du col et du bouchon de la bouteille DROP-TAINER.

DROP-TAINER^{MD} est une marque déposée d'Alcon Manufacturing Ltd.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substances pharmaceutiques

La solution ophtalmique dorzolamide 2 %-timolol 0,5 % contient du chlorhydrate de dorzolamide et du maléate de timolol.

Chlorhydrate de dorzolamide

Dénomination commune : Chlorhydrate de dorzolamide (USP)

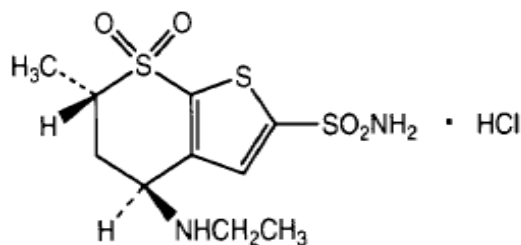
Nom chimique : Monochlorhydrate de (4S-trans)-4-(éthylamino)-5,6-dihydro-6-méthyl-4H-thiéno[2,3-b] thiopyran-2- sulfamide 7,7-dioxyde.

Le chlorhydrate de dorzolamide est optiquement actif.

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

Masse moléculaire : 360,91

Formule développée :



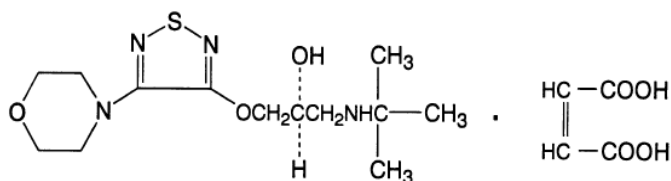
Propriétés physico-chimiques

Description : Le chlorhydrate de dorzolamide est une poudre cristalline fluide, blanche à blanc cassé, soluble dans l'eau et légèrement soluble dans le méthanol et dans l'éthanol. Point de fusion de 264 °C environ.

Pouvoir rotatoire spécifique α_{405}^{25} (C = 1, eau) = — -17°.

Maléate de timolol

- Dénomination commune : maléate de timolol (USP)
- Nom chimique : (S)-1-[(1,1-diméthyléthylamino)-3,4[4-(4-moipholinyl)-1,2,5-thiadiazol-3-yl]oxy]-2-propanol(Z)-2-butènedioate(1:1)
(sous forme de sel)
- Formule moléculaire : $C_{13}H_{24}N_4O_3S \cdot C_4H_4O_4$
- Masse moléculaire : 432,50
316,43 (base libre)
- Formule développée :



Propriétés physico-chimiques

- Description : Le maléate de timolol est un inhibiteur des récepteurs bêta-adrénergiques. Sa structure comporte un atome de carbone asymétrique et il est fourni sous la forme de l'isomère lévogyre. Le maléate de timolol est une poudre cristalline blanche, inodore, soluble dans l'eau, dans le méthanol et dans l'éthanol. Le point de fusion se situe entre 201,5 °C et 202,5 °C.

ÉTUDES CLINIQUES

Des études cliniques internationales d'une durée maximum de 15 mois ont comparé les effets sur la pression intra-oculaire (PIO) de la solution ophtalmique dorzolamide 2 %-timolol 0,5 % administrée 2 fois par jour (le matin et au coucher) à ceux de ses deux composants, le timolol 0,5 % et le dorzolamide 2 %, administrés séparément ou conjointement, chez des patients présentant un glaucome ou une hypertension oculaire pour lesquels un traitement concomitant était approprié. La cohorte comprenait des patients non traités et des patients dont la PIO était mal contrôlée par le timolol en monothérapie. L'abaissement de la PIO par la solution ophtalmique dorzolamide 2 %-timolol 0,5 % administré 2 fois par jour s'est révélé supérieur à celui d'une monothérapie par le dorzolamide 2 % administré 3 fois par jour ou par le timolol 0,5 % administré 2 fois par jour. L'abaissement de la PIO par la solution ophtalmique dorzolamide 2 %-timolol 0,5 % administré 2 fois par jour était équivalent à celui obtenu par l'administration concomitante du dorzolamide et du timolol 2 fois par jour.

Comparaison avec le traitement concomitant (*après traitement initial par le timolol*)

Lors d'une étude clinique de trois mois avec répartition au hasard, à double insu et à groupes parallèles, les patients recevaient soit la solution ophtalmique dorzolamide 2 %-timolol 0,5 % administrée 2 fois par jour (n = 151), soit du timolol 0,5 % administré 2 fois par jour plus du dorzolamide 2 % administré 2 fois par jour (n = 148). Au moment du minimum d'effet, le matin (heure 0) et du maximum d'effet le matin (heure 2), on a observé chez les patients traités par la solution ophtalmique dorzolamide 2 %-timolol 0,5 % une réduction de la PIO équivalente à celle notée chez les patients ayant reçu chacun des deux composants de façon concomitante. Le tableau ci-dessous montre les réductions de la PIO obtenues par rapport aux valeurs initiales (c'est-à-dire obtenues après 2 semaines de monothérapie par le timolol 0,5 % administré 2 fois par jour) :

Tableau 1. Réduction moyenne supplémentaire de la PIO par rapport à la valeur initiale obtenue avec le timolol (mmHg)[†] [réduction moyenne (%) de la PIO]

	Jour 90 (heure 0)	Jour 90 (heure 2)
Solution ophtalmique dorzolamide 2 %-timolol 0,5 %, 2 fois/jour.	4,2 [16,3 %]	5,4 [21,6 %]
Timolol 0,5 %, 2 fois/jour. +dorzolamide 2 %, 2 fois/jour	4,2 [16,3 %]	5,4 [21,8 %]

[†] Pour être admissibles à l'étude, les patients devaient avoir une PIO initiale ≥ 22 mm Hg

Comparaison avec la monothérapie

Lors de quatre études cliniques d'une durée de trois mois avec répartition au hasard, à double insu et à groupes parallèles, on a comparé la solution ophtalmique dorzolamide 2 %-timolol 0,5 % administrée 2 fois par jour au timolol 0,5 % administré seul 2 fois par jour et au dorzolamide 2 % administré seul 3 fois par jour.

Deux études (n = 685) portaient sur des patients dont la PIO initiale ≥ 24 mm Hg à la suite d'un sevrage de tout traitement antérieur par des hypotenseurs oculaires. Deux autres études (n = 500) portaient sur des patients dont la PIO élevée (≥ 22 mm Hg) n'était pas adéquatement contrôlée après 3 semaines d'une monothérapie par le timolol 0,5 % administré 2 fois par jour. Selon des analyses

post hoc des données groupées des études avec sevrage thérapeutique et des données groupées des études avec traitement initial par le timolol, la différence estimative entre les effets abaisseurs de la PIO de la solution ophtalmique dorzolamide 2 %-timolol 0,5 % et ceux du dorzolamide était comprise entre 7,8 % et 8,9 % au minimum du matin (heure 0) et atteignait 9,9 % au maximum du matin (heure 2), alors que la différence estimative entre les effets abaisseurs de la PIO de la solution ophtalmique dorzolamide 2 %-timolol 0,5 % et ceux du timolol était comprise entre 2,9 % et 3,5 % au minimum du matin (heure 0) et entre 6,9 % et 9,0 % au maximum du matin (heure 2). Ces différences sont statistiquement significatives et favorisent l'association médicamenteuse.

Études de longue durée

Les prolongations ouvertes de deux études ont duré jusqu'à 12 mois. Au cours de cette période, l'abaissement de la PIO par la solution ophtalmique dorzolamide 2 %-timolol 0,5 % administrée 2 fois par jour était manifeste toute la journée et s'est maintenu avec l'administration de longue durée.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

La DL50 du chlorhydrate de dorzolamide administré par voie orale est de 1320 mg/kg (3960 mg/m²) chez les souris mâles et femelles et de 1927 mg/kg (11 369 mg/m²) chez les rates.

La DL50 du maléate de timolol administré par voie orale est de 1190 mg/kg (3570 mg/m²) chez les souris femelles et de 900 mg/kg (5 310 mg/m²) chez les rates.

Toxicité chronique

Chlorhydrate de dorzolamide et maléate de timolol

On n'a observé aucun effet oculaire indésirable chez des lapins et des chiens ayant reçu par voie topique une solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol lors d'études de 3 mois et de 6 mois respectivement.

De même, on n'a observé aucun effet oculaire indésirable chez des singes et des lapins traités par voie topique par des solutions ophtalmiques concomitantes de chlorhydrate de dorzolamide 2 % et de maléate de timolol 0,5 % lors d'études de 15 jours et de 1 mois, respectivement.

Maléate de timolol

On n'observé aucun effet oculaire indésirable chez des lapins et les chiens traités par une solution ophtalmique de maléate de timolol par voie topique lors d'études de 1 an et de 2 ans respectivement.

Chlorhydrate de dorzolamide

Au cours des études portant sur la toxicité de doses orales répétées de chlorhydrate de dorzolamide chez des rongeurs, des chiens et des singes, on a noté les effets suivants.

- Augmentation de l'incidence d'hyperplasie urothéliale chez les rats et les souris. Il s'agit d'une réaction spécifique à la classe des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (IAC) chez les rongeurs, attribuable à une augmentation du sodium, du potassium et des cristaux dans l'urine, ainsi que du pH urinaire.
- Autre effet de la classe des IAC observé uniquement chez les rongeurs, la granularité du cytoplasme des cellules médullaires du rein associée à une déplétion potassique rénale. On n'a observé aucun niveau sans effet pour ces changements microscopiques. Cependant, ces observations sont spécifiques aux rongeurs et n'ont pas été notées chez les singes à des doses, orales pouvant atteindre 50 mg/kg/jour (625 fois la dose ophtalmique maximum recommandée chez l'humain).
- Acidose métabolique et l'hyperplasie résultante des glandes fundiques gastriques, chez les chiens et les singes. Chez les chiens, on a observé le changement gastrique à des doses faibles, à partir de 0,2 mg/kg/jour, dans une étude de un mois, mais ce changement disparaissait avec la poursuite du traitement et il était absent après un an de traitement chez les animaux qui avaient reçu des doses pouvant atteindre 2 mg/kg/jour. Lors d'une étude d'un mois menée chez des singes, on a remarqué ce changement gastrique à une dose de 50 mg/kg/jour administrée par voie orale, mais on ne l'a pas observé à la dose de 10 mg/kg/jour administrée par voie orale, ni après l'application oculaire d'une dose de 0,4 mg/kg/jour (~ 5 fois la dose ophtalmique maximum recommandée chez l'humain) par voie topique pendant un an.
- Autre effet relié 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 : une diminution du remaniement osseux, probablement attribuable à l'inhibition de l'anhydrase carbonique dans les ostéoclastes. Des études plus longues chez le chien ont montré que ce changement était transitoire.
- Diminutions marginales et non évolutives de certains paramètres de la lignée érythrocytaire à des concentrations plasmatiques de dorzolamide de 50 ng/mL chez des chiens et de 1660 ng/mL chez des singes. La concentration plasmatique de dorzolamide chez des patients recevant la dose ophtalmique maximum recommandée est, en général, \leq 5 ng/mL.

Potentiel carcinogène

Chlorhydrate de dorzolamide

Lors d'une étude de deux ans portant sur l'administration par voie orale de chlorhydrate de dorzolamide à des rats et des rates Sprague-Dawley, on a observé des papillomes vésicaux chez les rats mâles du groupe recevant la dose la plus élevée, 20 mg/kg/jour (250 fois la dose ophtalmique maximum recommandée chez l'humain). On n'a noté aucun papillome chez les rats qui avaient reçu des doses orales équivalant à douze fois environ la dose ophtalmique maximum recommandée chez l'humain. Lors d'une étude de 21 mois, aucune tumeur reliée au traitement n'a été observée chez des souris mâles et femelles qui avaient reçu par voie orale des doses pouvant atteindre 75 mg/kg/jour (~ 900 fois la dose ophtalmique maximum recommandée chez l'humain).

L'augmentation de l'incidence des papillomes vésicaux chez les rats mâles ayant 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, changements provoqués par les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique. Les rats sont particulièrement sujets à l'apparition de papillomes en réponse à la présence de corps étrangers, de substances provoquant une cristallurie et de sels de sodium dans divers composés, inertes lorsqu'ils sont administrés sous forme de sels de calcium.

On n'a observé aucune altération de l'urothélium vésical chez les chiens ayant reçu pendant un an des doses orales de dorzolamide de 2 mg/kg/jour, ou chez des singes ayant reçu pendant un mois des doses orales de dorzolamide de 50 mg/kg/jour (chez les rats, les altérations de l'urothélium vésical sont survenues moins d'un mois après le début de l'administration orale). Par contre, les singes, à qui l'on avait administré dans l'œil une dose topique de 0,4 mg/kg/jour (~ 5 fois la dose ophtalmique maximum recommandée chez l'humain) pendant un an, n'ont présenté aucune altération de l'urothélium vésical.

Maléate de timolol

Lors d'une étude de 2 ans portant sur l'administration orale de maléate de timolol à des rats, on a observé une augmentation statistiquement significative ($p \leq 0,05$) de l'incidence de phéochromocytomes surrenaliens chez les rats mâles qui avaient reçu 300 mg/kg/jour (300 fois* la dose orale maximum recommandée chez l'humain). Une telle augmentation n'a pas été observée chez les rats ayant reçu des doses équivalant à 25 et à 100 fois la dose orale maximum recommandée chez l'humain.

Lors d'une étude de l'administration orale de timolol à des souris durant toute leur vie, on a observé une hausse statistiquement significative ($p \leq 0,05$) de l'incidence des tumeurs pulmonaires bénignes et malignes, des polypes utérins bénins et des adénocarcinomes mammaires chez les femelles ayant reçu 500 mg/kg/jour de timolol (500 fois la dose maximum recommandée chez l'humain), mais non chez celles ayant reçu 5 ou 50 mg/kg/jour du médicament. Une étude ultérieure menée chez des souris femelles, au cours de laquelle les examens post-mortem étaient limités à l'utérus et aux poumons, montre également une augmentation statistiquement significative de l'incidence des tumeurs pulmonaires chez les souris ayant reçu une dose de 500 mg/kg/jour.

L'augmentation des adénocarcinomes mammaires s'accompagnait d'une hausse de la prolactine sérique chez des souris femelles à la dose de 500 mg/kg/jour, mais non aux doses de 5 ou de 50 mg/kg/jour. On a noté une relation entre l'augmentation de l'incidence des adénocarcinomes mammaires et l'administration d'un certain nombre d'autres agents thérapeutiques entraînant une hausse de la prolactine sérique chez les rongeurs. Par contre, il n'y a aucune relation entre un taux de prolactine sérique élevé et les tumeurs du sein chez l'humain. De plus, on n'a noté aucun changement significatif au plan clinique de la prolactine sérique chez les femmes adultes ayant reçu

* La dose orale maximum recommandée est de 60 mg de timolol. Une goutte de solution ophtalmique de maléate de timolol 0,5 % contient environ 1/300 de cette dose, soit approximativement 0,2 mg.

jusqu'à 60 mg de maléate de timolol par voie orale, soit la posologie orale maximum recommandée chez l'humain.

Potentiel mutagène

Chlorhydrate de dorzolamide

Le chlorhydrate de dorzolamide n'a révélé aucun potentiel mutagène, selon les évaluations effectuées à l'aide des cinq tests suivants : 1) le test cytogénétique *in vivo* (souris) à des doses pouvant atteindre 500 mg/kg/jour (6250 fois la dose ophtalmique maximum recommandée chez l'humain); 2) la recherche d'aberrations chromosomiques *in vitro*; 3) le test d'élution alcaline; 4) le test V-79 (à des doses pouvant atteindre 10 µM) et 5) le test d'Ames, au cours duquel la concentration de chlorhydrate de dorzolamide la plus élevée, soit 10 000 µg/boîte de Pétri, n'a pas produit d'augmentation d'un facteur deux ou plus du nombre des révertants dans les souches tests de *S. typhimurium* et de *E. coli*.

Maléate de timolol

Le maléate de timolol s'est révélé dépourvu de potentiel mutagène *in vivo* (souris), selon le test du micronoyau et le test cytogénétique (doses pouvant atteindre 800 mg/kg), et *in vitro* selon un test de transformation néoplasique (jusqu'à 100 µg/mL). Lors du test d'Ames, les concentrations de timolol les plus élevées utilisées, soit 5000 ou 10 000 µg/boîte de Pétri, étaient reliées à des augmentations statistiquement significatives ($p \leq 0,05$) du nombre des révertants dans la souche test TA 100 (sept tests menés en parallèle), mais non dans les trois autres souches. Lors des tests sur la souche TA 100, on n'a noté aucune relation constante entre dose et réponse et le rapport des révertants dans la souche TA 100 et dans la souche témoin était inférieur à 2. Un rapport de 2 est habituellement considéré comme le seuil de positivité dans le test d'Ames.

Effets sur la reproduction

Chlorhydrate de dorzolamide

Lors des études sur la reproduction chez des rats ayant reçu du chlorhydrate de dorzolamide, on n'a observé aucun effet indésirable chez les mâles et les femelles ayant reçu des doses pouvant atteindre respectivement 188 ou 94 fois la dose ophtalmique maximum recommandée chez l'humain.

Maléate de timolol

Lors des études sur la reproduction et la fécondité chez le rat, on n'a noté aucun effet indésirable du timolol sur la fécondité des mâles et des femelles ayant reçu des doses pouvant atteindre 150 fois la dose orale maximum recommandée chez l'humain.

Effets sur le développement

Chlorhydrate de dorzolamide

On n'a noté aucune malformation fœtale reliée au traitement lors des études évaluant les effets toxiques du chlorhydrate de dorzolamide sur le développement des petits des rats ayant reçu des doses orales pouvant atteindre 10 mg/kg/jour (125 fois la dose ophtalmique maximum

recommandée chez l'humain). Des études portant sur les effets nuisibles au développement 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 maximum recommandée chez l'humain) ont mis en évidence des malformations des corps vertébraux. Ces malformations se sont manifestées seulement aux doses provoquant une acidose métabolique qui a donné lieu à une réduction du gain pondéral chez les mères et à une diminution du poids des fœtus. Ces malformations, observées seulement aux doses toxiques pour la mère, semblent représenter un effet caractéristique de la classe médicamenteuse, relié à des changements à la fois électrolytiques et acido-basiques, p. ex., une diminution du taux de HCO_3^- veineux, une baisse du pH veineux et une diminution du potassium sérique. Aucune malformation reliée au traitement n'a été observée à la dose de 1,0 mg/kg/jour (13 fois la dose ophtalmique maximum recommandée chez l'humain). L'acétazolamide, un inhibiteur de l'anhydrase carbonique administré par voie orale, cause des malformations du squelette chez le rat et le lapin par un mécanisme similaire.

Dans une étude sur le chlorhydrate de dorzolamide chez des rates allaitantes, on a observé, pendant la période de lactation, une diminution de 5 % à 7 % du gain pondéral des petits des rates ayant reçu une dose orale de chlorhydrate de dorzolamide de 7,5 mg/kg/jour (94 fois la dose ophtalmique maximum recommandée chez l'humain). On a aussi observé un léger retard dans le développement postnatal (éruption des incisives, canalisation vaginale et ouverture des yeux), attribuable à la réduction du poids fœtal, chez les petits des rates ayant reçu une dose de 7,5 mg/kg/jour (94 fois la dose ophtalmique maximum recommandée chez l'humain).

Maléate de timolol

Des études sur le potentiel tératogène chez des souris et des lapins recevant du timolol à des doses pouvant atteindre 50 mg/kg/jour (50 fois la dose orale maximum recommandée chez l'humain) n'ont révélé aucune malformation fœtale. Malgré un retard de l'ossification du fœtus observé à cette dose chez les rats, on n'a noté aucun effet indésirable sur le développement postnatal des petits. Les doses de 1000 mg/kg/jour (1000 fois la dose orale maximum recommandée chez l'humain) se sont montrées toxiques pour la mère chez les souris et ont entraîné une augmentation du nombre des résorptions fœtales. On a également observé une augmentation de la fréquence des résorptions fœtales chez les lapins à une dose équivalant à 100 fois la dose orale maximum recommandée chez l'humain, mais, dans ce cas, sans effet toxique apparent sur la mère.

BIBLIOGRAPHIE

1. Boyle JE, Ghosh K, Gieser DK, Adamsons IA, the Dorzolamide-Timolol Study Group. A randomized trial comparing the dorzolamide-timolol combination given twice daily to monotherapy with timolol and dorzolamide. *Ophthalmology* 1998; 105(10):1945-1951.
2. Burstein NL. Corneal cytotoxicity of topically applied drugs, vehicles, and preservatives. *Surv Ophthalmol* 1980; 25(1):15-30.
3. Chapman JM, Cheeks L, Green K. Interactions of benzalkonium chloride with soft and hard contact lenses. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 244-46.
4. Clineschmidt CM, Williams RD, Snyder E, Adamsons IA, the Dorzolamide-Timolol Study Group. A randomized trial in patients inadequately controlled with timolol alone comparing the dorzolamide-timolol combination to monotherapy with timolol or dorzolamide. *Ophthalmology* 1998; 105(10):1952-1959.
5. Hutzelmann J, Owens S, Shedden A, Adamsons I, Vargas E and the International Clinical Equivalence Study Group. Comparison of the safety and efficacy of the fixed combination of dorzolamide/timolol to the concomitant administration of dorzolamide and timolol: a clinical equivalence study. *Br J Ophthalmol* 1998; 82:1249-53.
6. Katz IM, Kulaga SF, Gould AL, Miller IM, Clineschmidt CM, Wittreich JM. Long-term tolerability and efficacy of timolol ophthalmic solution. *Glaucoma* 1987; 9:84-8.
7. Laibovitz R, Strahlman ER, Barber BL, Strohmaier KM. Comparison of quality of life and patient preference of dorzolamide and pilocarpine as adjunctive therapy to timolol in treatment of glaucoma. *J Glaucoma* 1995; 4(5):306-13.
8. No author. Dorzolamide offers new therapeutic approach in open-angle glaucoma. *Drugs Ther Perspect* 1994; 3(8):12.
9. Sanchez-Thorin JC. Clinical efficacy of a topical carbonic anhydrase inhibitor in open angle glaucoma. *Chibret Int J Ophthalmol* 1994; 10(2):37-41.
10. Strahlman ER, Vogel R, Tipping R, Clineschmidt CM, the Dorzolamide Additivity Study Group. The use of dorzolamide and pilocarpine as adjunctive therapy to timolol in patients with elevated intraocular pressure. *Ophthalmology* 1996; 103(8):1283-93.
11. Strahlman E, Tipping R, Vogel R, and the International Dorzolamide Study Group. A double-masked, randomized one year study comparing dorzolamide (TRUSOPT™), timolol and betaxolol. *Arch Ophthalmol* 1995; 113:1009-16.

12. Strohmaier K, Snyder E, DuBiner H, Adamsons IA, the Dorzolamide-Timolol Study Group. The efficacy and safety of the dorzolamide-timolol combination versus the concomitant administration of its components. *Ophthalmology* 1998; 105(10):1936-1944.
13. Wilkerson M, Cyrlin 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.
14. Zabel R, Mintsoulis G, MacDonald I, Valberg J, Tuft S. Corneal toxic changes after cataract extraction. *Can J Ophthalmol* 1989; 24(7):311-16.
15. Zimmerman TJ, Kaufman HE. Timolol a β -adrenergic blocking agent for the treatment of glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1977; 95:601-4.
16. Zimmerman TJ, Kaufman HE. Timolol: Dose response and duration of action. *Arch Ophthalmol* 1977; 95:605-7.
17. 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.
18. Monographie de produit de COSOPT^{MD}. Numéro de la demande : 135835. Date de révision : le 21 avril 2010. Merck Frosst Canada Ltée

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**Pr SOLUTION OPHTALMIQUE DORSOLAMIDE-TIMOLOL****chlorhydrate de dorzolamide et maléate de timolol**

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de la solution ophtalmique dorzolamide 2 %-timolol 0,5 % et s'adresse aux consommateurs. Ce n'est qu'un résumé, qui ne donne donc pas tous les renseignements sur la solution ophtalmique dorzolamide 2 %-timolol 0,5 %. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENTRaisons d'utiliser ce médicament :

La solution ophtalmique dorzolamide 2 %-timolol 0,5 % est le nom d'un médicament que l'on ne peut obtenir que sur l'ordonnance d'un médecin. Elle associe la dorzolamide, un inhibiteur de l'anhydrase carbonique ophtalmique, et le timolol, un bêtabloquant ophtalmique. Ces deux substances abaissent chacune la pression intra-oculaire de manière différente.

Important — Ce médicament vous est prescrit pour l'affection particulière dont vous êtes atteint.

Vous ne devez absolument pas en donner à d'autres personnes ni l'utiliser pour traiter une autre affection.

Cas où ce médicament ne doit pas être utilisé

N'utilisez pas le médicament après la date limite indiquée sur le contenant.

N'utilisez pas la solution ophtalmique dorzolamide 2 %-timolol 0,5 % :

- si vous êtes allergique à l'un de ses composants. Allez à « Ingrédients non médicinaux importants »;
- si vous souffrez ou avez souffert d'asthme;
- si vous présentez une broncho-pneumopathie chronique obstructive;
- si vous souffrez de maladies ou de troubles cardiaques;
- si vous présentez des troubles rénaux graves;
- si vous prenez des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie orale;
- si vous allaitez ou si vous avez l'intention de le faire.

Ingrédients médicinaux

Chaque mL contient 20 mg de dorzolamide (sous forme de chlorhydrate de dorzolamide) et 5 mg de timolol (sous forme de maléate de timolol).

Ingrédients non médicinaux importants

Hydroxyéthylcellulose, mannitol, citrate de sodium, hydroxyde de sodium, et eau pour injection. Du chlorure de benzalkonium est ajouté comme agent de conservation.

Forme posologique du médicament :

La solution ophtalmique dorzolamide 2 %-timolol 0,5 % est présentée 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 à votre cas, faites-le savoir à votre médecin :

- vous avez des problèmes médicaux ou vous en avez eu dans le passé, en particulier l'asthme et d'autres problèmes pulmonaires ou cardiaques;
 - vous êtes allergique à un médicament;
 - la solution ophtalmique dorzolamide 2 %-timolol 0,5 % contient du chlorure de benzalkonium comme agent de conservation. Si vous portez des lentilles cornéennes, vous devriez consulter votre médecin avant d'utiliser la solution ophtalmique dorzolamide 2 %-timolol 0,5 %. Ne vous instillez pas des gouttes de solution pendant que vous portez des lentilles cornéennes (souples). Enlevez les lentilles avant d'instiller la solution ophtalmique et attendez 15 minutes au moins avant de les remettre.
 - vous êtes enceinte ou vous avez l'intention de le devenir;
 - vous allaitez ou vous avez l'intention de le faire;
 - vous avez ou vous avez eu des problèmes rénaux;
 - vous avez des problèmes hépatiques ou thyroïdiens;
 - vous êtes diabétique ou avez déjà eu un épisode d'hypoglycémie spontanée (chute de la glycémie);
 - vous présentez certains problèmes oculaires (p. ex., des défauts de la cornée) ou vous avez subi une intervention chirurgicale oculaire;
 - vous devez subir une opération chirurgicale importante, y compris une intervention oculaire.
 - Si vous prenez d'autres médicaments, consultez la section « INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES ».
- Si l'une ou l'autre des situations suivantes survient au cours de votre traitement par la solution ophtalmique dorzolamide 2 %-timolol 0,5 %, consultez immédiatement votre médecin :
- vous avez une réaction allergique, p. ex., une éruption cutanée ou des démangeaisons;

- vous souffrez d'une infection oculaire, d'une rougeur, d'un gonflement de la paupière ou d'une irritation;
- vous avez subi une opération chirurgicale oculaire ou vous souffrez d'une lésion oculaire;
- vous avez une réaction cutanée intense accompagnée de symptômes tels que : cloques, décollement de la peau, éruption cutanée rouge ou violacée, lésions cutanées et ulcères, accompagnés de fièvre et de maux de gorge.

L'UTILISATION DE LA SOLUTION OPHTALMIQUE DORZOLAMIDE-TIMOLOL EST DÉCONSEILLÉE CHEZ LES ENFANTS.

Dans les études sur la solution ophtalmique dorzolamide 2 %-timolol 0,5 %, l'effet du médicament était similaire chez les personnes âgées et chez les jeunes adultes.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Votre médecin doit aussi savoir si vous prenez ou si vous avez l'intention de prendre d'autres médicaments (y compris des gouttes pour les yeux), qu'ils soient obtenus sur ordonnance ou en vente libre. Ceci est particulièrement important si vous prenez des médicaments pour abaisser la tension artérielle (inhibiteurs calciques, clonidine) ou pour traiter une maladie cardiaque (quinidine, bêtabloquants) ou une dépression (inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine). Vous devez aussi informer votre médecin si vous prenez de fortes doses d'acide acétylsalicylique ou de sulfamides.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Lisez attentivement les informations suivantes. Si vous désirez des explications ou plus de renseignements, adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien.

- Ne commencez pas à prendre d'autres médicaments sans en avoir d'abord discuté avec votre médecin.
- Si vous utilisez la solution ophtalmique dorzolamide 2 %-timolol 0,5 % en même temps que d'autres gouttes ophtalmiques, vous devez espacer l'administration des deux médicaments d'au moins 10 minutes.
- Ne modifiez pas la posologie de votre médicament sans en discuter d'abord avec votre médecin. Si vous devez cesser votre traitement, consultez votre médecin immédiatement.
- Veillez à ce que le compte-gouttes ne touche pas l'œil ni les structures avoisinantes, car la solution pourrait être contaminée par des bactéries pouvant provoquer une infection oculaire, entraînant des lésions oculaires graves et même une perte de vision. Pour éviter de contaminer la

bouteille, veillez à ce que le compte-gouttes ne touche aucune surface.

Posologie adulte habituelle

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

La posologie habituelle est : une goutte administrée dans l'œil affecté ou dans les deux yeux, matin et soir.

Dose oubliée

Il est important d'administrer la solution ophtalmique dorzolamide 2 %-timolol 0,5 % conformément à la prescription de votre médecin. Si vous oubliez une dose, administrez-la dès que vous vous apercevez de l'oubli. S'il est bientôt temps d'administrer la dose suivante, omettez les gouttes oubliées et reprenez l'administration normale du médicament.

Dose excessive

En cas de surdosage soupçonné, en particulier si le médicament a été ingéré, communiquez avec le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Si vous croyez avoir pris une dose excessive de la solution ophtalmique dorzolamide 2 %-timolol 0,5 % et que vous notez un essoufflement, des battements cardiaques faibles, des étourdissements, des maux de tête, etc. consultez un professionnel de la santé.

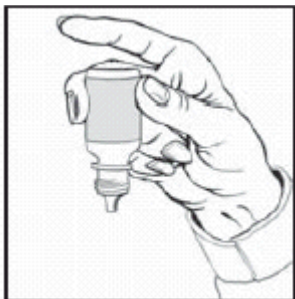
MODE D'EMPLOI

Comment utiliser la BOUTEILLE DROP-TAINER^{MD}
La bouteille DROP-TAINER^{MD} est conçue pour l'instillation d'une dose précise du médicament. Avant d'utiliser la bouteille DROP-TAINER^{MD}, lisez attentivement toutes les instructions.

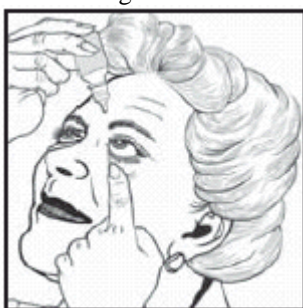


1. Si vous utilisez d'autres médicaments ophtalmiques topiques, administrez-les 10 minutes au moins avant ou après l'instillation de la solution ophtalmique dorzolamide 2 %-timolol 0,5 %.
2. Lavez-vous les mains avant l'utilisation

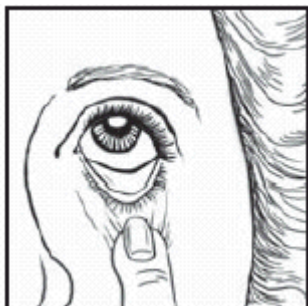
3. Assurez-vous, avant d'ouvrir la bouteille pour la première fois, que la bague de sécurité est intacte.
4. Arrachez la bague de sécurité.
5. Avant chaque utilisation, agitez la bouteille une fois et dévissez le bouchon.



6. Renversez la bouteille et saisissez-la entre le pouce et le médium, le bout des doigts vers vous.

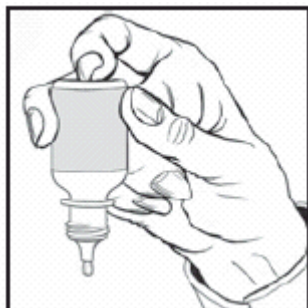


7. Inclinez la tête en arrière et placez la bouteille au-dessus de l'œil à traiter.



8. Placez un doigt de l'autre main sous l'œil. Tirez doucement vers le bras de manière à former une poche en "V" entre l'œil et la paupière inférieure.

NE TOUCHEZ PAS VOTRE ŒIL AVEC L'EXTRÉMITÉ DU COMPTE-GOUTTES.



9. Placez l'index de la main tenant la bouteille sur le fond de la bouteille. Appuyez sur le fond avec ce doigt pour produire une goutte de médicament.

NE SERREZ PAS LA BOUTEILLE LATÉRALEMENT. GARDEZ LA TÊTE INCLINÉE VERS L'ARRIÈRE ET FERMEZ L'ŒIL POUR ABSORBER LE MÉDICAMENT.

10. Répétez les étapes 6, 7, 8, 9 pour l'autre œil, si le médecin l'a prescrit.
11. Revissez le bouchon à fond, jusqu'à ce qu'il s'appuie fermement sur la bouteille.

Les médicaments ophtalmiques manipulés sans précautions peuvent être contaminés par des bactéries ordinaires connues pour causer des infections oculaires. Des lésions graves et une perte ultérieure de vision peuvent résulter de l'utilisation d'un médicament ophtalmique contaminé. Si vous pensez que votre médicament est contaminé ou si une infection oculaire se développe, contactez immédiatement votre médecin pour lui demander si vous devez continuer d'utiliser cette bouteille.

L'extrémité du distributeur est conçue pour produire une goutte calibrée. Il ne faut donc pas élargir l'orifice. Quand vous aurez utilisé toutes les doses, il restera une petite quantité de solution ophtalmique de dorzolamide 2 %-timolol 0,5 % dans la bouteille. Ne vous en préoccupez pas, car une quantité supplémentaire de solution est prévue à la fabrication, de manière à vous assurer la quantité de solution ophtalmique dorzolamide 2 %-timolol 0,5 % prescrite par votre médecin. Ne tentez pas d'extraire l'excédent de solution de la bouteille.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

- Tout médicament peut avoir des effets indésirables ou inattendus, appelés effets secondaires.
- Il se peut que vous ayez certains symptômes oculaires : sensation de brûlure ou picotements, vision trouble, démangeaisons, larmolement ou rougeur des yeux. Vous pouvez aussi avoir un goût amer dans la bouche après l'administration des gouttes dans l'œil. Des calculs rénaux et, rarement, une éruption cutanée sont aussi possibles.
- On a aussi observé d'autres effets indésirables avec chacun des ingrédients actifs de la solution ophtalmique dorzolamide 2 %-timolol 0,5 % : maux de tête, saignements de nez, sécheresse de la bouche, nausées, fatigue, gonflement des paupières ou formation de croûtes sur les paupières.
- D'autres effets indésirables peuvent survenir, quoique rarement, et certains d'entre eux peuvent être graves. Citons entre autres : essoufflement, réactions cutanées intenses, changements visuels, battement cardiaque irrégulier et ralentissement du pouls. Si vous présentez une réaction cutanée intense accompagnée de symptômes tels que vésicules, décollement de la peau, éruption cutanée rouge ou violacée, lésions cutanées et ulcères, accompagnés de fièvre

et de maux de gorge, arrêtez immédiatement le médicament et communiquez avec votre médecin.

- Votre médecin ou votre pharmacien a une liste complète des effets secondaires qui peuvent survenir avec l'utilisation de ce médicament. Avertissez sans délai votre médecin ou votre pharmacien de tout symptôme inhabituel.
- Des effets secondaires possibles, tels des troubles visuels, peuvent affecter votre aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser une machine.
- En cas d'ingestion du contenu de la bouteille, communiquez immédiatement avec votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, COMMENT ILS SE MANIFESTENT ET CE QU'IL FAUT FAIRE

Symptômes/effets		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
		Cas graves seulement	Tous les cas	
Peu fréquents	Battements cardiaques lents			✓
Rares	Effets cardiaques tels que battements cardiaques irréguliers, bloc cardiaque et tension artérielle basse			✓
	Réactions allergiques se manifestant par des symptômes tels que : enflure de la bouche et de la gorge, essoufflement, urticaire, démangeaisons intenses et éruption cutanée			✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des effets secondaires inattendus lors du traitement avec la solution ophtalmique dorzolamide 2 %-timolol 0,5 %.

CONSERVATION DU MÉDICAMENT

Conservez ce produit entre 2 °C et 25 °C. Protégez-le de la lumière.

GARDER TOUS LES MÉDICAMENTS HORS DE LA PORTÉE DES ENFANTS.

DÉCLARATION 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 trois façons suivantes :

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

Les étiquettes prépayées, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada, à : www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements sur la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé avant d'aviser Canada Vigilance. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux

POUR OBTENIR PLUS DE RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez vous procurer ce document et la monographie complète du produit, préparés pour les professionnels de la santé, à l'adresse :

<http://www.alcon.ca>
ou en communiquant avec le commanditaire, ALCON Canada Inc., au : 1-800-613-2245.

Ce dépliant a été préparé par ALCON Canada Inc.

Date de préparation : 1 octobre 2010

DROP-TAINER^{MD} est une marque déposée d'Alcon Manufacturing, Ltd