

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

^{Pr}**DORZOLAMIDE-TIMOLOL**

Solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol

Solution ophtalmique, 20 mg / mL, dorzolamide (sous forme de chlorhydrate de dorzolamide)
et 5 mg / mL de timolol (sous forme de maléate de timolol)

USP

Traitement de la pression intraoculaire élevée
Inhibiteur topique de l'anhydrase carbonique et bêta-bloquants topiques

Fabriqué par :
Micro Labs Limited
Bangalore– 560001
INDE

Date de l'approbation initiale :
12 juillet 2022

Importateur/distributeur canadien :
13187811 Canada Inc.
Mississauga, ON L4Z 1S1

Numéro de contrôle de la présentation : 250138

MODIFICATIONS MAJEURES RÉCENTES DE L'ÉTIQUETTE

Sans objet.

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas applicables au moment de l'autorisation ne sont pas répertoriées.

MODIFICATIONS MAJEURES RÉCENTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et modification posologique.....	5
4.4 Administration	5
4.5 Dose oubliée	6
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	8
7.1 Populations particulières	12
7.1.1 Femmes enceintes	12
7.1.2 Allaitement.....	12
7.1.3 Enfants	12
7.1.4 Personnes âgées	12
8 EFFETS INDÉSIRABLES	13
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	13
8.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques.....	14
8.5 Effets indésirables identifiés après la mise en marché	14
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	15
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	15
9.4 Interactions médicament-médicament	15
9.5 Interactions médicament-aliment	16
9.6 Interactions médicament-herbe médicinale	16
9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	16
10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	16
10.1 Mode d'action.....	16
10.3 Pharmacocinétique.....	17
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	19

12	DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	19
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE.....		20
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	20
14	ESSAIS CLINIQUES	21
	14.1 Essais cliniques par indication.....	21
15	MICROBIOLOGIE.....	27
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	27
17	MONOGRAPHIES DE PRODUITS DE SOUTIEN.....	32
RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT.....		33

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

DORZOLAMIDE-TIMOLOL (Solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol) est indiqué pour le traitement de la pression intraoculaire (PIO) élevée chez les patients présentant :

- une hypertension oculaire
- un glaucome à angle ouvert

lorsqu'un traitement concomitant est approprié.

1.1 Enfants

Enfants (<18 ans) : L'innocuité et l'efficacité chez les enfants n'ont pas été établies. Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (>65 ans) : Aucune différence globale d'efficacité ou d'innocuité n'a été observée entre ces patients et les patients plus jeunes, mais on ne peut exclure une plus grande sensibilité de certaines personnes âgées au produit (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

DORZOLAMIDE-TIMOLOL est contre-indiqués chez :

- les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ces derniers, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, voir [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- Les patients présentant une affection réactionnelle des voies respiratoires, un bronchospasme, y compris un asthme bronchique ou des antécédents d'asthme bronchique, ou une maladie pulmonaire obstructive chronique.
- Les patients présentant une bradycardie sinusale, bloc sino-auriculaire, bloc atrio-ventriculaire du deuxième ou troisième degré, insuffisance cardiaque manifeste, choc cardiogénique.
- les patients présentant une insuffisance rénale sévère (CrCl < 0,5 mL/s), le chlorhydrate de dorzolamide et son métabolite étant excrétés principalement par le rein. La Solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol n'a pas été étudié chez ces patients et n'est pas recommandé.
- les patients prenant un inhibiteur de l'anhydrase carbonique par voie orale, car il existe un risque d'effet additif avec les effets systémiques connus de l'inhibition de l'anhydrase

carbonique. L'administration concomitante de la Solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol et des inhibiteurs oraux de l'anhydrase carbonique n'a pas été étudiée et n'est pas recommandée.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- En cas de substitution de DORZOLAMIDE-TIMOLOL par un/des autre(s) agent(s) antiglaucomateux ophtalmique(s), interrompre l'/les autre(s) agent(s) après l'avoir correctement administré un jour, et commencer DORZOLAMIDE-TIMOLOL le jour suivant.
- Si un autre agent ophtalmique topique est utilisé, DORZOLAMIDE-TIMOLOL et l'autre agent doivent être administrés à au moins dix minutes d'intervalle.

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

- Adultes (≥ 18 ans) : La dose est d'une goutte de DORZOLAMIDE-TIMOLOL dans l'œil ou les yeux affectés deux fois par jour.

Une étude clinique comparative d'une durée de 3 mois a été réalisée avec la Solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol sans agent de conservation et la Solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol (avec agent de conservation) chez des patients adultes. Les résultats ont indiqué que l'efficacité et le profil de sécurité de ces deux formulations semblent être équivalents. Aucune étude n'a été menée dans des populations particulières (enfants, maladies rénales ou hépatiques, etc.). Pour plus de détails, veuillez également vous référer à la section [14 ESSAIS CLINIQUES](#).

Lorsque vous remplacez un/des autre(s) agent(s) ophtalmique(s) antiglaucome par DORZOLAMIDE-TIMOLOL, cessez d'utiliser l'/les autre(s) agent(s) après avoir utilisé la posologie correcte une journée, et commencez DORZOLAMIDE-TIMOLOL le jour suivant.

- Enfants (<18 ans) : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique (voir [1.1 Enfants](#)).

4.4 Administration

Ne laissez pas le compte-gouttes toucher l'œil ou le pourtour de l'œil.

Si plus d'un médicament ophtalmique topique est utilisé, les médicaments doivent être administrés à au moins dix minutes d'intervalle.

En utilisant la technique de l'occlusion naso-lacrymale ou en fermant les paupières pendant 2 minutes, l'absorption générale est réduite. Cela peut entraîner une augmentation de l'activité

DORZOLAMIDE-TIMOLOL (Solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol)

locale.

Si le patient rencontre des difficultés à administrer sa solution ophtalmique DORZOLAMIDE-TIMOLOL, l'aide d'un membre de la famille ou d'une personne soignante peut être nécessaire.

4.5 Dose oubliée

Si une dose est oubliée, elle doit être administrée le plus rapidement possible. Toutefois, s'il est presque temps de prendre la dose suivante, il faut sauter la dose oubliée et prendre la dose suivante comme à l'habitude.

5 SURDOSAGE

Aucune donnée n'est disponible concernant le surdosage humain par ingestion accidentelle ou délibérée de la Solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol.

Des cas de surdosage par inadvertance avec la solution ophtalmique au maléate de timolol ont été rapportés, entraînant des effets systémiques semblables à ceux observés avec les bêta-bloquants systémiques, tels que vertiges, maux de tête, essoufflement, bradycardie, bronchospasme et arrêt cardiaque. Les signes et symptômes les plus courants auxquels il faut s'attendre en cas de surdosage de dorzolamide sont un déséquilibre électrolytique, le développement d'un état acidosique et, éventuellement, des effets sur le système nerveux central (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Le traitement doit être symptomatique et de soutien. Les niveaux d'électrolytes sériques (en particulier le potassium) et le pH du sang doivent être surveillés. Des études ont montré que le timolol ne se dialyse pas facilement.

Les mesures thérapeutiques spécifiques pour le traitement du surdosage de maléate de timolol sont reproduites ci-dessous pour faciliter la consultation.

Lavage gastrique : En cas d'ingestion.

Bradycardie symptomatique : Utilisez du sulfate d'atropine par voie intraveineuse à la dose de 0,25 à 2 mg pour induire un blocage vagal. Si la bradycardie persiste, le chlorhydrate d'isoprotérénol intraveineux doit être administré avec précaution. Dans les cas réfractaires, l'utilisation d'un stimulateur cardiaque transveineux peut être envisagée.

Hypotension : Utilisez un traitement par des médicaments hypertenseurs sympathomimétiques, tels que la dopamine, la dobutamine ou le lévartérénol. Dans les cas réfractaires, l'utilisation de chlorhydrate de glucagon s'est avérée utile.

Bronchospasme : Utilisez le chlorhydrate d'isoprotérénol. Un traitement supplémentaire par aminophylline peut être envisagé.

Insuffisance cardiaque aiguë : Un traitement conventionnel à base de digitale, de diurétiques et d'oxygène doit être instauré immédiatement. Dans les cas réfractaires, l'utilisation d'aminophylline par voie intraveineuse est suggérée. Ce traitement peut être suivi, si nécessaire, de l'administration de chlorhydrate de glucagon, qui s'est avéré utile.

Bloc cardiaque (deuxième ou troisième degré) : Utilisez du chlorhydrate d'isoprotérénol ou un stimulateur cardiaque transveineux.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 - Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique / Concentration / Composition	Ingrédients non médicinaux
Ophthalmique	Solution, chaque mL contient 20 mg de dorzolamide et 5 mg de timolol.	Hydroxyéthylcellulose, mannitol, hydroxyde de sodium, citrate trisodique dihydraté (citrate de sodium), eau pour injection Du chlorure de benzalkonium (0,0075 %) est ajouté comme agent de conservation.

DORZOLAMIDE-TIMOLOL est une solution claire, incolore ou presque incolore, légèrement visqueuse. DORZOLAMIDE-TIMOLOL est fourni dans une bouteille distributrice en polyéthylène basse densité à col vissé de forme cylindrique blanc opaque, dotée d'un embout ouvert de forme conique en polyéthylène basse densité blanc opaque et d'un bouchon à languette déchirable « TSTR-TEAR off » bleu de forme de conique en polyéthylène basse densité, comme suit.

Chaque millilitre de la solution ophthalmique de DORZOLAMIDE-TIMOLOL contient 20 mg de dorzolamide (22,3 mg de chlorhydrate de dorzolamide) et 5 mg de timolol (6,83 mg de maléate de timolol) par mL; dans des bouteilles distributrices de 10 mL.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Comme pour les autres agents ophtalmiques appliqués par voie topique, les substances actives peuvent être absorbées par tout l'organisme. Le dorzolamide est un sulfamide et le timolol est un bêta-bloquant. Par conséquent, le même type d'effets indésirables constatés lors de l'administration systémique de sulfamides ou de bêta-bloquants peut se produire avec l'administration topique, y compris des réactions graves comme le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique.

En cas de signes de réactions graves ou d'hypersensibilité, cesser l'utilisation de cette préparation.

La prise en charge des patients atteints de glaucome aigu par fermeture de l'angle nécessite des interventions thérapeutiques, en plus de l'utilisation d'agents hypotenseurs oculaires. La Solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol n'a pas été étudié chez les patients atteints de glaucome aigu par fermeture de l'angle.

Carcinogénèse et mutagenèse

Cancérogénicité

Chlorhydrate de dorzolamide

Les résultats des études sur le chlorhydrate de dorzolamide administré par voie orale à des rats Sprague-Dawley mâles et femelles ont montré que des papillomes de la vessie urinaire ont été observés chez les rats mâles dans le groupe recevant la dose la plus élevée, soit 20 mg/kg/jour, et qu'aucune tumeur liée au traitement n'a été observée chez les souris femelles et mâles ayant reçu des doses orales allant jusqu'à 75 mg/kg/jour.

Maléate de timolol

Les résultats des études sur le maléate de timolol chez le rat ont montré une augmentation de l'incidence des phéochromocytomes surrénaliens chez les rats mâles ayant reçu 300 mg/kg/jour et une augmentation de l'incidence des tumeurs pulmonaires bénignes et malignes, des polypes utérins bénins et des adénocarcinomes mammaires chez les souris femelles ayant reçu 500 mg/kg/jour.

Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

Mutagénicité

Chlorhydrate de dorzolamide

Le chlorhydrate de dorzolamide n'a pas présenté de potentiel mutagène dans les évaluations réalisées.

Maléate de timolol

Le maléate de timolol n'a pas présenté de potentiel mutagène lors des évaluations effectuées. Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

Cardiovasculaire

En raison du composant maléate de timolol, l'insuffisance cardiaque doit être correctement contrôlée avant de commencer le traitement par DORZOLAMIDE-TIMOLOL.

Les patients ayant des antécédents de maladies cardiaques, y compris d'insuffisance cardiaque, doivent être surveillés pour détecter les signes de détérioration de ces maladies, et le pouls doit être vérifié.

En raison de leur effet négatif sur le temps de conduction, les bêta-bloquants doivent être administrés avec prudence aux patients présentant un bloc cardiaque du premier degré.

Des réactions respiratoires et des réactions cardiaques, y compris le décès dû à un bronchospasme chez des patients asthmatiques et, rarement, le décès lié à une insuffisance cardiaque, ont été signalées après l'administration de la solution ophtalmique de maléate de timolol.

Les patients présentant des troubles circulatoires périphériques sévères (p. ex., des formes sévères de la maladie de Raynaud ou du syndrome de Raynaud) doivent être traités avec prudence.

Contamination

Pour minimiser le risque de contamination, les patients ne doivent pas toucher l'œil, le contour de l'œil ou toute autre surface avec l'embout du récipient. Celui-ci peut être contaminé par des bactéries. Cela peut provoquer des infections oculaires. Cela pourrait entraîner des lésions graves de l'œil, y compris une perte de la vision. Ne mettez pas l'embout du récipient en contact avec une surface quelconque.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il convient de faire preuve d'une grande prudence lors de la conduite ou de l'utilisation d'un véhicule ou de machines potentiellement dangereuses.

Endocrinien et métabolisme

Masquage des symptômes hypoglycémiques chez les patients atteints de diabète sucré

Les bêta-bloquants doivent être administrés avec prudence chez les patients sujets à une hypoglycémie spontanée ou chez les patients diabétiques (en particulier ceux dont le diabète est instable) qui reçoivent de l'insuline ou des hypoglycémifiants oraux. Les bêta-bloquants

peuvent masquer les signes et symptômes d'une l'hypoglycémie aiguë.

Masquage de la thyrotoxicose

Les bêta-bloquants peuvent masquer certains signes cliniques d'hyperthyroïdie (p. ex., la tachycardie). Les patients chez lesquelles on soupçonne une thyrotoxicose doivent être pris en charge avec précaution afin d'éviter un arrêt brutal des bêta-bloquants qui pourrait précipiter une crise thyrotoxique.

Hépatique/biliaire/pancréatique

La Solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique et doit donc être utilisé avec prudence chez ces patients.

Immunitaire

Immunologie et hypersensibilité

Lors d'études cliniques, des effets oculaires locaux indésirables, principalement des conjonctivites et des réactions au niveau des paupières, ont été signalés lors de l'administration chronique d'une solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide.

Certaines de ces réactions avaient l'aspect clinique et le déroulement d'une réaction de type allergique qui se résolvait à l'arrêt du traitement médicamenteux. Des réactions similaires ont été signalées avec la Solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol. Si de telles réactions sont observées, l'arrêt du traitement par DORZOLAMIDE-TIMOLOL doit être envisagé.

Lors de la prise de bêta-bloquants, les patients ayant des antécédents d'atopie ou de réaction anaphylactique grave à divers allergènes peuvent être plus réactifs à une exposition accidentelle, diagnostique ou thérapeutique répétée avec ces allergènes. Ces patients peuvent ne pas répondre aux doses usuelles d'adrénaline utilisées pour traiter les réactions anaphylactiques.

Surveillance et tests de laboratoire

La Solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol n'a pas été associé à des perturbations de l'équilibre électrolytique cliniquement significatives.

Neurologique

Faiblesse musculaire

On a signalé que les bêta-bloquants augmentaient la faiblesse musculaire correspondant à certains symptômes myasthéniques (p. ex., diplopie, ptose et faiblesse généralisée). On a signalé que le timolol augmentait rarement la faiblesse musculaire chez certains patients

présentant des symptômes myasthéniques.

Insuffisance cérébrovasculaire

En raison des effets potentiels des bêta-bloquants sur la tension artérielle et le pouls, ces agents doivent être utilisés avec prudence chez les patients souffrant d'insuffisance cérébrovasculaire. Si des signes ou des symptômes suggérant une réduction du débit sanguin cérébral apparaissent après l'initiation du traitement par DORZOLAMIDE-TIMOLOL, un traitement alternatif doit être envisagé.

Ophthalmologique

Œdème cornéen

Il existe un risque accru de développer un œdème cornéen irréversible chez un sous-ensemble de patients atteints de glaucome et présentant des anomalies endothéliales, notamment au niveau de la densité et/ou de la morphologie cellulaire. Chez ce groupe de patients, il est recommandé d'évaluer la cornée en accordant une attention particulière à l'endothélium cornéen avant et pendant le traitement de DORZOLAMIDE-TIMOLOL.

Œdème cornéen et décompensation cornéenne irréversible

Un œdème cornéen et une décompensation cornéenne irréversible ont été signalés chez des patients présentant des anomalies cornéennes chroniques préexistantes et/ou des antécédents de chirurgie intraoculaire lors de l'utilisation de dorzolamide. DORZOLAMIDE-TIMOLOL doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

Lentilles cornéennes

DORZOLAMIDE-TIMOLOL contient du chlorure de benzalkonium, un agent de conservation, qui peut se déposer dans les lentilles cornéennes souples; par conséquent, DORZOLAMIDE-TIMOLOL ne doit pas être administré pendant le port de ces lentilles.

Les lentilles doivent être retirées avant l'application des gouttes et ne doivent pas être remises en place avant 15 minutes après l'utilisation.

Décollement choroïdien

Un décollement choroïdien a été signalé lors de l'administration d'un traitement de suppression aqueuse (p. ex., timolol, acétazolamide) après des procédures de filtration. La prise en charge des yeux présentant un décollement chronique ou récurrent de la choroïde doit comprendre l'arrêt de toute forme de traitement de suppression aqueuse et un traitement vigoureux de l'inflammation endogène.

Considérations péri-opératoires

Anesthésie chirurgicale

La nécessité ou l'intérêt de retirer les bêta-bloquants avant une intervention chirurgicale majeure est controversé. Si cela s'avère nécessaire au cours d'une intervention chirurgicale, les

effets des bêta-bloquants peuvent être inversés par des doses suffisantes d'agonistes tels que l'isoprotérénol, la dopamine, la dobutamine ou le lévartérénol (voir [5 SURDOSAGE](#)).

Respiratoire

Chez les patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) légère/modérée, DORZOLAMIDE-TIMOLOL doit être utilisé avec prudence, et uniquement si les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques potentiels.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'existe chez les femmes enceintes. DORZOLAMIDE-TIMOLOL ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bénéfices potentiels pour la mère justifient les risques potentiels pour le fœtus.

7.1.2 Allaitement

On ignore si le chlorhydrate de dorzolamide est excrété dans le lait maternel chez l'humain. Le maléate de timolol se présente dans le lait maternel chez l'humain. En raison du risque d'effets indésirables graves chez le nourrisson allaité, il convient de décider de l'arrêt de l'allaitement ou de l'arrêt du médicament, en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère.

Dans une étude sur le chlorhydrate de dorzolamide chez des rates allaitantes, on a observé une diminution du gain de poids corporel de 5 à 7 % de la progéniture à une dose orale de 7,5 mg/kg/jour (94 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain) pendant l'allaitement. Un léger retard de développement postnatal (éruption des incisives, canalisation vaginale et ouverture des yeux), secondaire à un poids corporel fœtal plus faible, a été noté à 7,5 mg/kg/jour (94 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain).

7.1.3 Enfants

Enfants (<18 ans) : Aucune donnée n'est disponible pour Santé Canada; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour l'usage pédiatrique.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (>65 ans) : Sur le nombre total de patients ayant participé aux études cliniques sur la Solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol, 49 % étaient âgés de 65 ans et plus, alors que 13 % étaient âgés de 75 ans et plus. Dans une étude clinique comparant la Solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol sans agent de conservation et la Solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol avec agent de conservation, 26 % de tous les patients étaient âgés de

plus de 65 ans, tandis que 11 % étaient âgés de 75 ans et plus.

Aucune différence globale d'efficacité ou d'innocuité n'a été observée entre ces patients et les patients adultes plus jeunes, mais on ne peut exclure une plus grande sensibilité de certaines personnes âgées au produit.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Des effets indésirables ont été observés avec la Solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol, ainsi les effets indésirables potentiels à la suite de l'utilisation de DORZOLAMIDE-TIMOLOL peuvent inclure :

Chlorhydrate de dorzolamide

Maux de tête; inflammation des paupières; formation de croûtes sur le bord des paupières; irritation des paupières; asthénie/fatigue; irido-cyclite; éruption cutanée; vertiges; paresthésie; kératite ponctuée, myopie transitoire (qui s'est résolue à l'arrêt du traitement); signes et symptômes de réactions locales, y compris les réactions palpébrales et les réactions allergiques générales, notamment l'angio-œdème, le bronchospasme, l'urticaire, l'épistaxis et le prurit; irritation de la gorge, sécheresse buccale.

Maléate de timolol (formulation topique)

Signes et symptômes d'irritation oculaire, y compris conjonctivite, blépharite, kératite et diminution de la sensibilité de la cornée, sécheresse oculaire; troubles visuels, y compris modifications de la réfraction (dues à l'arrêt du traitement myotique dans certains cas), diplopie et ptose; décollement de la choroïde après une chirurgie de filtration, acouphène; une aggravation ou une précipitation de certains troubles cardiovasculaires, pulmonaires et autres, vraisemblablement liées aux effets du bêta-blocage systémique, ont été signalées (voir [2 CONTRE-INDICATIONS, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Il s'agit notamment de bradycardie, d'arythmie, d'hypotension, de syncope, de bloc cardiaque, d'accident vasculaire cérébral, d'ischémie cérébrale, de palpitation, d'arrêt cardiaque, d'œdème, de claudication, du phénomène de Raynaud, de mains et de pieds froids, d'insuffisance cardiaque congestive, et chez les diabétiques insulinodépendants, des symptômes masqués d'hypoglycémie ont été signalés dans de rares cas. Durant les essais cliniques, légère réduction de la fréquence cardiaque au repos chez certains patients; bronchospasme (principalement chez les patients présentant une maladie bronchospastique préexistante); toux; maux de tête; asthénie; fatigue; douleur thoracique; alopecie; éruption psoriasiforme ou exacerbation du psoriasis; signes et symptômes de réactions allergiques, y compris anaphylaxie, œdème de Quincke, urticaire, éruption cutanée localisée et généralisée; étourdissements; augmentation des signes et symptômes de myasthénie grave; insomnie; cauchemars; perte de mémoire; paresthésie; diarrhée, dyspepsie, sécheresse buccale; douleur abdominale; diminution de la libido, maladie

de La Peyronie; dysfonction sexuelle; lupus érythémateux systémique; myalgie.

Maléate de timolol (formulation générale)

Les effets indésirables rapportés dans l'expérience clinique avec le maléate de timolol par voie orale peuvent être considérés comme des effets secondaires potentiels du maléate de timolol ophtalmique.

8.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très spécifiques. Par conséquent, les taux d'effets indésirables observés dans les essais cliniques peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans les essais cliniques d'un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour identifier et estimer les taux d'effets indésirables des médicaments dans le monde réel.

Dans les études cliniques, aucune réaction indésirable propre à cette association médicamenteuse n'a été observée. Les réactions indésirables ont été limitées à ceux qui ont été rapportés précédemment avec le chlorhydrate de dorzolamide et/ou le maléate de timolol. En général, les réactions indésirables courants étaient légers et n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement.

Au cours d'études cliniques d'une durée allant jusqu'à 15 mois, 1 035 patients ont été traités par la Solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol. Environ 2,4 % de tous les patients ont arrêté le traitement par la Solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol en raison de réactions oculaires indésirables locales. Environ 1,2 % de tous les patients ont arrêté l'usage en raison des réactions indésirables locaux évoquant une allergie ou une hypersensibilité.

Les réactions indésirables liés au médicament les plus fréquemment signalés étaient les suivants : brûlure et picotement oculaire (10,7 %), perversion du goût (5,8 %), érosion cornéenne (2,0 %), injection conjonctivale (1,8 %), vision floue (1,4 %), larmoiement (1,0 %) et démangeaisons oculaires. Une urolithiase a été signalée dans de rares cas (0,9 %).

8.5 Effets indésirables identifiés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants ont été signalés après la mise en marché : dyspnée, insuffisance respiratoire, dermatite de contact, bradycardie, bloc cardiaque, décollement de la choroïde après une chirurgie de filtration, nausées, œdème cornéen chez les patients atteints de glaucome et présentant des anomalies endothéliales, notamment au niveau de la densité et/ou de la morphologie cellulaire, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude sur les interactions médicamenteuses n'a été réalisée spécifiquement pour la Solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol.

Au cours des études cliniques, la Solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol a été utilisé en concomitance avec les médicaments généraux suivants sans preuve d'interactions indésirables : Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, les inhibiteurs calciques, les diurétiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, dont l'acide acétylsalicylique, et les hormones (p. ex., œstrogènes, insuline, thyroxine). Cependant, le potentiel d'interactions avec tout médicament doit être pris en compte.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments figurant dans ce tableau ci-dessous sont basés sur des rapports de cas ou des études d'interactions médicamenteuses, ou sur des interactions potentielles en raison de l'ampleur et de la gravité attendues de l'interaction (c.-à-d. celles identifiées comme contre-indiquées).

Les interactions médicamenteuses suivantes ont été associées soit aux composants de DORZOLAMIDE-TIMOLOL, soit à d'autres bêta-bloquants ou sulfamides.

Déséquilibres acido-basiques : Le composant dorzolamide du DORZOLAMIDE-TIMOLOL est un inhibiteur de l'anhydrase carbonique et, bien qu'administré par voie topique, il est absorbé par tout l'organisme. Dans les études cliniques, la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide n'a pas été associée à des perturbations acido-basiques. Toutefois, ces perturbations ont été signalées avec des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique administrés par voie orale et ont, dans certains cas, entraîné des interactions médicamenteuses (p. ex., une toxicité associée à un traitement de salicylate à forte dose). Par conséquent, le potentiel de telles interactions médicamenteuses doit être pris en compte chez les patients traités avec du DORZOLAMIDE-TIMOLOL.

Les inhibiteurs calciques ou les médicaments qui réduisent les taux de catécholamines : Il existe un risque d'effets additifs et de production d'hypotension, de troubles de la conduction auriculo-ventriculaire, d'insuffisance ventriculaire gauche et/ou de bradycardie marquée lorsque la solution ophtalmique de maléate de timolol est administrée en même temps que des inhibiteurs calciques par voie orale, des antiarythmiques, des parasymphomimétiques ou des bêta-bloquants.

Quinidine : Une potentialisation d'un bêta-blocage général (p. ex., diminution de la fréquence cardiaque, dépression) a été rapportée lors d'un traitement combiné avec des inhibiteurs du CYP2D6 (p. ex., quinidine, ISRS) et le timolol.

Clonidine : Les bêta-bloquants oraux peuvent exacerber l'hypertension réactionnelle qui peut suivre le retrait de la clonidine. Si les deux médicaments sont coadministrés, le bêta-bloquant doit être retiré plusieurs jours avant le retrait progressif de la clonidine. En cas de remplacement de la clonidine par un traitement par bêta-bloquants, l'introduction des bêta-bloquants doit être retardée de plusieurs jours après l'arrêt de l'administration de la clonidine.

Bêta-bloquants : Les patients qui reçoivent déjà un bêta-bloquant de manière systémique et qui reçoivent DORZOLAMIDE-TIMOLOL doivent être surveillés afin de détecter un éventuel effet additif sur la PIO ou sur les effets généraux connus des bêta-bloquants. L'utilisation concomitante de deux bêta-bloquants topiques n'est pas recommandée.

Épinéphrine : Bien que la Solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol utilisé seul ait peu ou pas d'effet sur la taille des pupilles, une mydriase résultant de l'utilisation concomitante du maléate de timolol et de l'adrénaline a été signalée occasionnellement.

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

9.6 Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec les produits à base de plantes n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Des modifications cliniquement importantes des paramètres de laboratoire standard ont rarement été associées à l'administration de maléate de timolol systémique. De légères augmentations de l'azote uréique sanguin, du potassium sérique, de l'acide urique et des triglycérides sériques, ainsi que de légères diminutions de l'hémoglobine et de l'hématocrite et du cholestérol HDL sont survenues, mais elles n'ont pas été progressives ou associées à des manifestations cliniques.

10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

DORZOLAMIDE-TIMOLOL est une combinaison de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol. Chacun de ces deux composants diminue la PIO élevée en réduisant la sécrétion d'humeur aqueuse, mais le fait par un mode d'action différent.

Le chlorhydrate de dorzolamide est un puissant inhibiteur de l'anhydrase carbonique II (AC-II) chez l'humain. L'inhibition de l'anhydrase carbonique dans les procès ciliaires de l'œil diminue la sécrétion de l'humeur aqueuse, probablement en ralentissant la formation d'ions

bicarbonates avec une réduction subséquente du transport du sodium et de fluides. Le maléate de timolol est un agent récepteur bêta-bloquant non sélectif qui n'a pas d'activité sympathomimétique intrinsèque significative, de dépresseur direct du myocarde ou d'activité d'anesthésique local (stabilisateur de membrane). L'effet combiné de ces deux agents entraîne une réduction supplémentaire de la PIO par rapport à l'un des deux composants administrés seuls.

Après l'administration topique, la Solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol réduit la PIO élevée, associée ou non au glaucome. Une PIO élevée est un facteur de risque majeur dans la pathogenèse des lésions du nerf optique et la perte de champ visuel glaucomateux. Plus le niveau de PIO est élevé, plus la probabilité de perte de champ visuel glaucomateux et de lésions du nerf optique est grande. La Solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol réduit la PIO sans les effets secondaires courants des myotiques comme l'héméralopie, les spasmes d'accommodation et la constriction pupillaire.

10.3 Pharmacocinétique

Chlorhydrate de dorzolamide

Absorption :

Contrairement aux inhibiteurs de l'anhydrase carbonique administrés par voie orale, le chlorhydrate de dorzolamide appliqué par voie topique exerce ses effets à des doses sensiblement faibles et donc avec une exposition générale moindre. En application topique, le dorzolamide atteint la circulation générale.

Distribution :

Pour évaluer le potentiel d'inhibition générale de l'anhydrase carbonique après l'administration topique, les concentrations de médicaments et de métabolites dans les globules rouges et le plasma, ainsi que l'inhibition de l'anhydrase carbonique dans les globules rouges ont été mesurées. Le dorzolamide s'accumule dans les globules rouges lors d'un dosage chronique en raison d'une liaison sélective à l'AC-II, alors que des concentrations extrêmement faibles de médicament libre dans le plasma sont maintenues.

Métabolisme :

Le médicament mère forme un seul métabolite N-déséthyle qui inhibe l'AC-II de manière moins puissante que le médicament mère mais qui inhibe également une isoenzyme moins active (anhydrase carbonique I (AC-I)). Le métabolite s'accumule également dans les globules rouges où il se lie principalement à l'AC-I. Le dorzolamide se lie modérément aux protéines plasmatiques (environ 33 %).

Élimination :

Le dorzolamide est excrété inchangé dans l'urine; le métabolite est également excrété dans l'urine. Une fois le dosage terminé, le dorzolamide s'élimine des globules rouges de manière

non linéaire, ce qui entraîne une baisse rapide de la concentration du médicament dans un premier temps, suivie d'une phase d'élimination plus lente avec une demi-vie biologique d'environ quatre mois.

Pour simuler l'exposition générale maximale après une administration oculaire topique à long terme, le dorzolamide a été administré par voie orale à huit sujets sains pendant une période allant jusqu'à 20 semaines. La dose orale de 4 mg/jour est très proche de la quantité maximale de dorzolamide fournie par l'administration oculaire topique de chlorhydrate de dorzolamide à 2 % t.f.j (ter in die (trois fois par jour)). Le dorzolamide et son métabolite atteignent un équilibre dynamique respectivement en 4 et 13 semaines, et les observations suivantes ont été notées :

- Dans le plasma, les concentrations de dorzolamide et de son métabolite étaient généralement inférieures à la limite de dosage de l'essai (15 nM), ce qui indique qu'il n'y a pratiquement pas de médicament ni de métabolite libre;
- Dans les globules rouges, les concentrations de dorzolamide approchaient la capacité de liaison de l'AC-II (20-25 µM) et les concentrations de métabolites approchaient 12-15 µM, bien en deçà de la capacité de liaison de l'AC-I (125-155 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 que l'on pensait nécessaire pour obtenir un effet pharmacologique sur la fonction rénale et la respiration.

Maléate de timolol

Absorption :

Dans une étude sur la concentration plasmatique du médicament chez six sujets, l'exposition systémique au timolol a été déterminée après l'administration topique deux fois par jour d'une solution ophtalmique de maléate de timolol à 0,5 %. La concentration plasmatique maximale moyenne après l'administration du matin était de 0,46 ng/mL et après l'administration de l'après-midi était de 0,35 ng/mL.

En comparant la concentration plasmatique (10 à 20 ng/mL) après l'administration d'une dose orale de 5 mg, il a été estimé que la biodisponibilité systémique du timolol était d'environ 50 % après l'administration intraoculaire.

Distribution : Le maléate de timolol se combine de manière réversible avec une partie de la membrane cellulaire, le récepteur bêta-adrénergique, et inhibe ainsi la réponse biologique habituelle qui se produirait lors de la stimulation de ce récepteur. Cet antagonisme compétitif spécifique bloque la stimulation des récepteurs bêta-bloquants par les catécholamines ayant une activité stimulante (agoniste) bêta-adrénergique, que celles-ci proviennent d'une source endogène ou exogène. L'inversion de ce blocage peut être réalisée en augmentant la concentration de l'agoniste, ce qui rétablira la réponse biologique habituelle.

Métabolisme : Le maléate de timolol (énantiomère S (-)) est significativement métabolisé après administration orale et ophtalmique. D'après la corrélation avec le métabolisme de la

débrisoquine, le métabolisme du timolol est médié principalement par le cytochrome P-450 2D6. Le dorzolamide est principalement éliminé par excrétion urinaire sous forme de médicament inchangé. La voie métabolique utilisée par le dorzolamide (cytochrome P-450 2C9, 2C19 et 3A4) est différente de celle utilisée par le timolol. Des études *in vitro* utilisant des microsomes hépatiques humains ont montré que le dorzolamide à des concentrations allant jusqu'à 200 µM n'affecte pas le métabolisme du timolol. Par conséquent, il existe un faible risque de modification de l'exposition systémique à l'un ou l'autre des médicaments lorsqu'ils sont administrés de façon combinée. Le timolol se lie modérément (< 60 %) aux protéines plasmatiques.

Élimination : Le médicament et ses métabolites (dérivés hydroxyéthylamino, hydroxyéthylglycolamino et un troisième métabolite mineur qui résulte de l'hydroxylation d'un groupement méthyle terminal sur la fraction tertiaire butylamine) sont excrétés principalement par les reins.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Solution ophtalmique de DORZOLAMIDE-TIMOLOL

Conserver à une température de 15 à 25 °C (59 à 77 °F). Conserver à l'abri de la lumière. Une fois ouverte, la bouteille peut être conservée à une température de 15 à 25 °C pendant une durée maximale de 28 jours.

12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Tenir l'embout du récipient éloigné de l'œil, de la zone autour de l'œil ou de tout contact avec une surface quelconque.

Voir [4.1 Considérations posologiques](#), [4.4 Administration](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Contamination](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Lentilles](#).

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

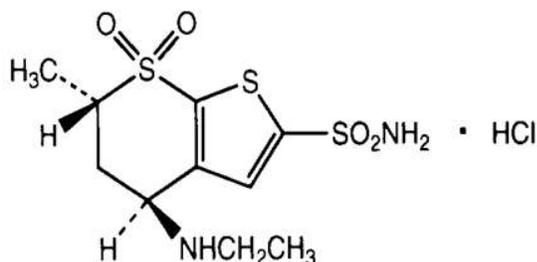
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

DORZOLAMIDE-TIMOLOL contient du chlorhydrate de dorzolamide et du maléate de timolol

Chlorhydrate de dorzolamide

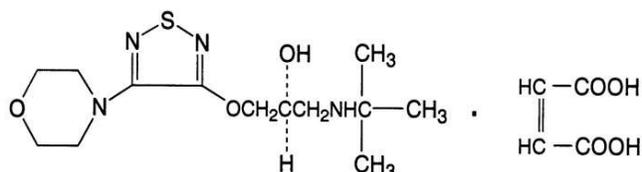
Nom propre : chlorhydrate de dorzolamide
Nom chimique : Monochlorhydrate (4*S-trans*)-4-(Éthylamino)-5,6-dihydro-6-méthyl-4*H*-thiéno [2,3-*b*]thiopyran-2-sulfamide 7,7-dioxyde. Le chlorhydrate de dorzolamide est optiquement actif.
Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{10}H_{16}N_2O_4S_3 \cdot HCl$, 360,91 g/mol
Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Le chlorhydrate de dorzolamide se présente sous forme de poudre fluide cristalline, blanche ou blanc cassé, soluble dans l'eau et légèrement soluble dans le méthanol et l'éthanol. Il a un point de fusion d'environ 264 °C. Son pouvoir rotatoire spécifique est de $\alpha_{25}^{\circ} (C = 1, \text{eau}) = \sim -17^{\circ}$.

Maléate de timolol

Nom propre : maléate de timolol
Nom chimique : (S)-1-[(1,1-diméthyléthyl)amino]-3-[[4-(4-morpholinyl)-1,2,5-thiadiazol-3-yl]oxy]-2-propanol(Z)-2-butènedioate(1:1) (sel)actif.
Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{13}H_{24}N_4O_3S \cdot C_4H_4O_4$, 432,50 g/mol
Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Le maléate de timolol est un agent récepteur bêta-bloquant. Il possède un atome de carbone asymétrique dans sa structure et est fourni sous forme d'isomère lévogyre. Il s'agit d'une poudre cristalline blanche inodore, soluble dans l'eau, le méthanol et l'alcool, dont le point de fusion est compris entre 201,5 °C et 202,5 °C.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Pression intraoculaire élevée

Tableau 2 - Résumé des données démographiques des patients pour les essais cliniques dans le traitement de la pression intraoculaire élevée (PIO)

Étude (N°)	Méthode d'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (gamme)	Sexe
Étude 1	Étude multicentrique parallèle, randomisée, à double insu, à contrôle actif, d'une durée de 3 mois	Dorzolamide à 2,0 % / solution de timolol à 0,5 % (Solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol) ophtalmique bid, 3 mois Solution de dorzolamide à 2 % et solution de timolol à 0,5 % (groupe concomitant), ophtalmique bid, 3 mois.	299	63,1 ans (23–84)	H : 113 F : 186
Étude 2	Essai clinique multicentrique parallèle, randomisé, à double insu, à contrôle actif, d'une durée de 3 mois.	Dorzolamide à 2,0 % / solution de timolol à 0,5 % (Solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol) ophtalmique bid, 3 mois	335	62,0 ans (27-84)	H : 171 F : 164

		Solution ophtalmique de dorzolamide à 2,0 %/ tid, 3 mois			
		Solution ophtalmique de timolol à 0,5 % bid, 3 mois			
Étude 3	Étude multicentrique parallèle, randomisée, à double insu, avec contrôle actif, d'une durée de 3 mois	Dorzolamide à 2,0 %/solution de timolol à 0,5 % (Solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol) ophtalmique bid, 3 mois Solution ophtalmique de dorzolamide à 2 %, tid, 3 mois Solution ophtalmique de timolol à 0,5 % bid, 3 mois	253	63,7 ans (28-88)	H : 111 F : 142
Étude 4	Essai clinique de 3 mois, multicentrique, parallèle, randomisé, à double insu avec extension ouverte de 9 mois	Dorzolamide à 2,0 %/ solution de timolol à 0,5 % (Solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol) ophtalmique bid Solution de dorzolamide à 2 % et solution de timolol à 0,5 % (groupe concomitant) ophtalmique bid	242	61,2 ans (22 à 84)	H : 121 F : 121
Étude 5	Essai clinique de 3 mois, parallèle, randomisé, à double insu	Dorzolamide à 2,0 %/solution de timolol à 0,5 % (Solution	261	56,0 ans	H : 107 F : 154

		ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol sans agent de conservation) ophtalmique bid			
		Dorzolamide à 2,0 % / solution de timolol à 0,5 % (Solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol avec agent de conservation) ophtalmique bid			

Des études cliniques (études 1 à 5) d'une durée allant jusqu'à 15 mois ont été menées pour comparer l'effet réducteur de la PIO de la Solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol *bid* (dosée le matin et le soir) à celui du timolol à 0,5 % et du dorzolamide à 2,0 % administrés individuellement et en concomitance chez des patients atteints de glaucome ou d'hypertension oculaire pour lesquels un traitement concomitant est approprié. Cela inclut à la fois les patients non traités et les patients insuffisamment contrôlés par le timolol en monothérapie. L'effet de réduction de la PIO de la Solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolo *bid* est supérieur à celui d'une monothérapie avec du dorzolamide à 2 % *tid* ou du timolol à 0,5 % *bid*. L'effet de réduction de la PIO de la Solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de *bid* était équivalent à celui d'un traitement concomitant par le dorzolamide *bid* et le timolol *bid*.

Comparaison avec un traitement concomitant (patients ayant commencé un traitement par le timolol)

Dans une étude clinique parallèle, randomisée, à double insu, d'une durée de 3 mois, des patients recevant de la Solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol *bid* (n = 151) ont été comparés à des patients recevant simultanément du timolol à 0,5 % *bid* et du dorzolamide à 2,0 % *bid* (n = 148). Au creux du matin (heure 0) et au pic du matin (heure 2), les patients recevant la Solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol ont connu une baisse de la PIO équivalente à celle observée chez les patients recevant les composants individuels en concomitance. Des réductions de la PIO ont été observées par rapport à la valeur de base obtenue après 2 semaines de monothérapie par timolol à 0,5 % *bid* (étude 1, tableau 3).

Tableau 3 - Résultats de l'étude 1 dans le traitement de la pression intraoculaire élevée (PIO)

Critères d'évaluation primaires	Valeur associée et signification statistique pour le médicament à des doses spécifiques	Valeur associée et signification statistique pour le contrôle actif ^a
Réduction moyenne supplémentaire de la PIO par rapport à la valeur de base du timolol (mmHg) ^b [réduction moyenne en % de la PIO].	<p>Jour 90 (heure 0) : 4,2 [16,3 %]</p> <p>Jour 90 (heure 2) : 5,4 [21,6 %]</p>	<p>Jour 90 (heure 0) : 4,2 [16,3 %], p>0,05 par rapport à la Solution ophtalmique chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol .</p> <p>Jour 90 (heure 2) : 5,4 [21,8 %], p>0,05 par rapport à la Solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol.</p>

a. Contrôle actif : timolol 0,5 % *bid* + dorzolamide 2,0 % *bid*

b. Les patients devaient avoir une PIO de base ≥ 22 mmHg pour être recrutés.

Comparaison avec la monothérapie (patients ayant abandonné le traitement précédent)

Une étude clinique parallèle, randomisée, à double insu, d'une durée de 3 mois a comparé la Solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol *bid* (n = 114) au timolol à 0,5 % en monothérapie *bid* (n = 112) et au dorzolamide à 2,0 % en monothérapie *tid* (n = 109) chez des patients pour lesquels un traitement concomitant était approprié. Après une période d'élimination de 3 semaines de tous les traitements hypotenseurs oculaires antérieurs, les patients recevant la Solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol ont présenté une baisse de la PIO à la fois au creux du matin (heure 0) et au pic du matin (heure 2) supérieure à celle observée chez les patients recevant l'un ou l'autre des composants seuls (étude 2, tableau 4).

Tableau 4 - Résultats de l'étude 2 dans le traitement de la pression intraoculaire (PIO) élevée

Critères d'évaluation primaires	Valeur associée et signification statistique pour le médicament à des doses spécifiques	Valeur associée et signification statistique pour le contrôle actif ^a
Réduction moyenne supplémentaire de la PIO par rapport à la ligne de base (mmHg) ^b [réduction moyenne en % de la PIO].	<p>Jour 90 (heure 0) : 7,7 [27,4 %]</p> <p>Jour 90 (heure 2) : 9,0 [32,7 %]</p>	<p>Dorzolamide à 2,0 % <i>tid</i> :</p> <p>Jour 90 (heure 0) : 4,6 [15,5 %], p<0,001 par rapport à la Solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol .</p> <p>Jour 90 (heure 2) : 5,4 [19,8 %], p<0,001 par rapport à la Solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol</p> <p>Timolol à 0,5 % <i>bid</i> :</p> <p>Jour 90 (heure 0) : 6,4 [22,2 %], p=0,003 par rapport à la Solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol</p> <p>Jour 90 (heure 2) : 6,3 [22,6 %], p<0,001 par rapport à la Solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et maléate de timolol</p>

a. Contrôles actifs : timolol 0,5 % *bid* ou dorzolamide 2,0 % *tid*

b. Les patients devaient avoir une PIO de base ≥ 24 mmHg pour l'enrôlement.

Comparaison avec la monothérapie (patients ayant commencé un traitement au timolol)

Dans une étude clinique de 3 mois, randomisée, à double insu et en parallèle, chez des patients présentant une PIO élevée insuffisamment contrôlée après 3 semaines de monothérapie par du timolol à 0,5 % *bid*. 5 % *bid*, les patients recevant la Solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol *bid* (n = 104) ont présenté une baisse de la PIO à la fois au creux du matin (heure 0) et au pic du matin (heure 2) supérieure à celle observée chez les patients recevant la monothérapie de timolol 0,5 % *bid* (n = 98) ou la monothérapie de dorzolamide 2,0 % *tid* (n = 51) (étude 3, tableau 5).

Tableau 5 - Résultats de l'étude 3 dans le traitement de la pression intraoculaire élevée (PIO)

Critères d'évaluation primaires	Valeur associée et signification statistique pour le médicament à des doses spécifiques	Valeur associée et signification statistique pour le contrôle actif ^a
Réduction moyenne supplémentaire de la PIO par rapport à la ligne de base (mmHg) ^b [réduction moyenne en % de la PIO].	<p>Jour 90 (heure 0) : 2,8 [10,6 %]</p> <p>Jour 90 (heure 2) : 4,4 [17,3 %]</p>	<p>Dorzolamide à 2,0 % <i>tid</i> :</p> <p>Jour 90 (heure 0) : 1,4 [4,9 %], Différence de traitement : -5.63</p> <p>IC à 95 % : (-10,15 à -1,12)</p> <p>Jour 90 (heure 2) : 2.0 [7.4 %],</p> <p>Différence de traitement : -9.71</p> <p>IC à 95 % : (-14,78 à -4,64)</p> <p>Timolol 0,5 % <i>bid</i> :</p> <p>Jour 90 (heure 0) : 1,7 [6,7 %], différence de traitement : -3.91</p> <p>IC à 95 % : (-7,63 à -0,19)</p> <p>Jour 90 (heure 2) : 1,6 [6,6 %], Différence de traitement : -11.13</p> <p>IC à 95 % : (-15,35 à -6,90)</p>

a. Contrôles actifs : timolol 0,5 % *bid* ou dorzolamide 2,0 % *tid*

b. Les patients devaient avoir une PIO de base ≥ 22 mmHg pour l'enrôlement.

Études à long terme

Des extensions en ouvert de deux études ont été menées pendant une période allant jusqu'à 12 mois. Au cours de cette période, l'effet d'abaissement de la Solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol *bid* a été démontré tout au long de la journée et cet effet s'est maintenu lors de l'administration à long terme (étude 4, tableau 6).

Tableau 6 - Résultats de l'étude 4 dans le traitement de la pression intraoculaire (PIO) élevée

Critères d'évaluation primaires	Valeur associée et signification statistique pour le médicament à des doses spécifiques	Valeur associée et signification statistique pour le contrôle actif ^a
Réduction moyenne supplémentaire de la PIO par rapport à la ligne de base (mmHg) ^b [réduction moyenne en % de la PIO].	<p>Jour 90 (heure 0) : 3,6 [13,8 %]</p> <p>Jour 90 (heure 2) : 5,0 [19,7 %]</p> <p>Jour 90 (heure 8) : 3,7 [14,9 %]</p> <p>Mois 12 (heure 0) : 3,5 [13,7 %]</p> <p>Mois 12 (heure 2) : 5,1 [20,5 %]</p>	<p>Jour 90 (heure 0) : 4,1 [15,5 %], p=0,990 par rapport à la Solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol</p> <p>Jour 90 (heure 2) : 4,9 [19,1 %], p=0,997 par rapport à la Solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol</p> <p>Jour 90 (heure 8) : 4,3 [17,4 %], p=0,967 par rapport à la Solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et maléate de timolol</p> <p>Mois 12 (heure 0) : 3,2 [12,1 %]</p> <p>Mois 12 (heure 2) : 5,0 [20,0 %]</p>

a. Contrôle actif : timolol 0,5 % *bid* et dorzolamide 2,0 % *tid*

b. Les patients devaient avoir une PIO de base ≥ 22 mmHg pour l'enrôlement.

15 MICROBIOLOGIE

DORZOLAMIDE-TIMOLOL contient le chlorure de benzalkonium comme agent de conservation antimicrobien.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Toxicité aiguë

La DL₅₀ orale du chlorhydrate de dorzolamide est de 1 320 mg/kg (3 960 mg/m²) chez les souris mâles et femelles et de 1 927 mg/kg (11 369 mg/m²) chez les rats femelles.

La DL₅₀ orale du maléate de timolol est de 1 190 mg/kg (3 570 mg/m²) chez les souris femelles et de 900 mg/kg (5 310 mg/m²) chez les rats femelles.

Toxicologie chronique

Chlorhydrate de dorzolamide et maléate de timolol

Aucun effet oculaire indésirable n'a été observé chez les lapins et les chiens traités par voie topique avec le chlorhydrate de dorzolamide et la solution ophtalmique de maléate de timolol dans des études de 3 et de 6 mois, respectivement.

Aucun effet oculaire indésirable n'a été observé chez les singes et les lapins traités par voie topique avec des solutions ophtalmiques de chlorhydrate de dorzolamide à 2 % et de maléate de timolol à 0,5 % administrées de façon concomitante dans des études d'une durée de 15 jours et de 1 mois, respectivement.

Maléate de timolol

Aucun effet oculaire indésirable n'a été observé chez les lapins et les chiens ayant reçu une solution ophtalmique de maléate de timolol par voie topique dans des études d'une durée de 1 an et de 2 ans, respectivement.

Chlorhydrate de dorzolamide

Lors d'études de toxicité à doses orales répétées de chlorhydrate de dorzolamide chez les rongeurs, les chiens et les singes, les effets suivants ont été observés :

- Une augmentation de l'incidence de l'hyperplasie urothéliale a été constatée chez les rats et les souris. Il s'agit d'un effet de classe des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (IAC) spécifique aux rongeurs, secondaire à une augmentation du sodium, du potassium, du pH et des cristaux dans l'urine.
- Un autre effet de classe des IAC, observé uniquement chez les rongeurs, était la granularité cytoplasmique de la papille rénale associée à une déplétion en potassium dans le rein. Des niveaux sans effet pour ces changements microscopiques n'ont pas été observés. Cependant, ces résultats sont spécifiques aux rongeurs et ne sont pas observés 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 une hyperplasie consécutive des glandes fundiques de l'estomac ont été observées chez les chiens et les singes. Chez les chiens, le changement gastrique a été observé à une dose aussi faible que 0,2 mg/kg/jour dans une étude d'un mois, mais il a disparu avec la poursuite du traitement et était absent après un an, à une dose aussi élevée que 2 mg/kg/jour. Chez les singes dans une étude d'un mois, les changements gastriques ont été observés à une dose de 50 mg/kg/jour par voie orale, mais aucun effet n'a été constaté à une dose de 10 mg/kg/jour par voie orale, ou

lorsque 0,4 mg/kg/jour (~5 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain) a été appliqué par voie topique sur l'œil pendant un an.

- Un autre phénomène observé à forte dose chez les chiens et les singes (doses $\geq 1,5$ mg/kg/jour et 50 mg/kg/jour, respectivement) dans des études à court terme a été la diminution du remodelage osseux, probablement en raison de l'inhibition de l'anhydrase carbonique dans les ostéoclastes. Des études à plus long terme sur les chiens ont montré que le changement était transitoire.
- Des diminutions marginales non progressives de certains paramètres érythroïdes 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 l'humain, à la dose ophtalmique maximale recommandée, sont généralement de ≤ 5 ng/mL.

Cancérogénicité :

Chlorhydrate de dorzolamide

Dans une étude de deux ans sur le chlorhydrate de dorzolamide administré par voie orale à des rats Sprague-Dawley mâles et femelles, des papillomes de la vessie ont été observés chez les rats mâles du groupe ayant reçu la dose la plus élevée, soit 20 mg/kg/jour (250 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain). Aucun papillome n'a été observé chez les rats ayant reçu des doses orales équivalent à environ douze fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain. Aucune tumeur liée au traitement n'a été observée dans une étude de 21 mois chez des souris femelles et mâles ayant reçu des doses orales allant jusqu'à 75 mg/kg/jour (~900 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain).

L'incidence accrue de papillomes de la vessie observée chez les rats mâles à forte dose est un effet de classe des inhibiteurs de l'AC chez les rats et est secondaire à l'augmentation du sodium, du potassium, du pH et des cristaux dans l'urine, toutes modifications induites par les inhibiteurs de l'AC. Les rats sont particulièrement enclins à développer des papillomes en réponse à des corps étrangers, des composés provoquant la cristallurie et des sels de sodium de divers composés qui sont inertes lorsqu'ils sont administrés sous forme de sels de calcium.

Aucune modification de l'urothélium de la vessie n'a été observée chez des chiens ayant reçu du dorzolamide par voie orale pendant un an à raison de 2 mg/kg/jour ou chez des singes ayant reçu du dorzolamide par voie orale pendant un mois à raison de 50 mg/kg/jour (les modifications urothéliales de la vessie se sont produites chez les rats à la suite de l'administration par voie orale en l'espace d'un mois). De plus, des singes ayant reçu une dose topique sur l'œil de 0,4 mg/kg/jour (~5 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain) pendant un an n'ont pas eu de changements urothéliaux dans la vessie.

Maléate de timolol

Dans une étude de 2 ans sur le maléate de timolol administré par voie orale chez le rat, on a observé une augmentation statistiquement significative ($p \leq 0,05$) de l'incidence des phéochromocytomes surrenaliens chez les rats mâles ayant reçu 300 mg/kg/jour (300 fois la dose orale maximale recommandée chez l'homme de 60 mg de timolol, car une goutte de solution ophtalmique de maléate de timolol 0,5 % contient environ 0,2 mg de timolol). Des différences similaires n'ont pas été observées chez les rats ayant reçu des doses par voie orale équivalentes à 25 ou 100 fois la dose par voie orale maximale recommandée chez l'humain.

Dans une étude orale à vie chez la souris, on a observé des augmentations statistiquement significatives ($p \leq 0,05$) de l'incidence des tumeurs pulmonaires bénignes et malignes, des polypes utérins bénins et des adénocarcinomes mammaires chez les souris femelles à 500 mg/kg/jour (500 fois la dose maximale recommandée chez l'humain), mais pas à 5 ou 50 mg/kg/jour. Dans une étude ultérieure chez des souris femelles, dans laquelle les examens post-mortem étaient limités à l'utérus et aux poumons, une augmentation statistiquement significative de l'incidence des tumeurs pulmonaires a de nouveau été observée à 500 mg/kg/jour.

L'augmentation de la fréquence des adénocarcinomes mammaires a été associée à des élévations de la prolactine sérique qui se sont produites chez les souris femelles ayant reçu du timolol à la dose de 500 mg/kg/jour, mais pas aux doses de 5 ou 50 mg/kg/jour. Une incidence accrue d'adénocarcinomes mammaires chez les rongeurs a été associée à l'administration de plusieurs autres agents thérapeutiques qui élèvent le taux de prolactine sérique, mais aucune corrélation entre les taux de prolactine sérique et les tumeurs mammaires n'a été établie chez l'humain. De plus, chez des sujets humains féminins adultes ayant reçu des doses orales allant jusqu'à 60 mg de maléate de timolol, soit la dose orale maximale recommandée chez l'humain, il n'y a pas eu de modifications cliniquement significatives de la prolactine sérique.

Génotoxicité :

Chlorhydrate de dorzolamide

Le chlorhydrate de dorzolamide était dépourvu de potentiel mutagène lors de son évaluation au moyen des 5 tests suivants : (1) épreuve biologique cytogénétique *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) épreuve biologique d'aberration chromosomique *in vitro*; (3) épreuve biologique d'élution alcaline; (4) épreuve biologique V-79 (doses allant jusqu'à 10 μ M); et (5) test d'Ames, dans lequel la plus forte concentration de chlorhydrate de dorzolamide a été utilisée, 10 000 μ g/boîte de Petri, n'a pas entraîné une multiplication par deux ou plus des mutants inverses avec les souches de *S. typhimurium* et *E. coli* testées.

Maléate de timolol

Le maléate de timolol était dépourvu de potentiel mutagène lorsqu'il a été évalué *in vivo* (souris) dans le test du micronoyau et l'épreuve biologique cytogénétique (doses allant jusqu'à 800 mg/kg) et *in vitro* dans une épreuve biologique de transformation des cellules néoplasiques

(jusqu'à 100 µg/mL). Utilisant les tests d'Ames, les plus fortes concentrations de timolol employées, 5 000 ou 10 000 mcg/boîte de Petri, ont été associées à des élévations statistiquement significatives ($p \leq 0,05$) des révertants observés avec la souche de contrôle TA 100 (dans sept essais répétés), mais pas avec les trois autres souches. Dans les épreuves biologiques avec la souche de contrôle TA 100, aucune relation dose-réponse cohérente n'a été observée, et le rapport entre les révertants du test et ceux du contrôle n'a pas atteint 2. Un rapport de 2 est généralement considéré comme le critère d'un test d'Ames positif.

Toxicologie de la reproduction et du développement :

Chlorhydrate de dorzolamide

Dans les études du chlorhydrate de dorzolamide sur la reproduction chez le rat, on n'a observé aucun effet indésirable sur les mâles ou les femelles à des doses atteignant respectivement 188 ou 94 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain.

Aucune malformation du fœtus reliée au traitement n'a été mise en évidence dans les études évaluant les effets toxiques du chlorhydrate de dorzolamide sur le développement de la progéniture des rats qui avaient reçu par voie orale des doses pouvant atteindre 10 mg/kg/jour (125 fois la dose ophtalmique maximale 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 maximale recommandée chez l'humain), ont mis en évidence des malformations vertébrales. 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 chez les fœtus. Ces malformations, observées seulement aux doses toxiques pour la mère, semblent représenter un effet caractéristique de la classe médicamenteuse relié à un déséquilibre 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.

Dans une étude sur le chlorhydrate de dorzolamide chez des rates qui allaitent, on a observé une diminution du gain pondéral de 5 % à 7 % pendant la période de lactation 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 une dose de 7,5 mg/kg/jour (94 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain).

Maléate de timolol

Des études sur la reproduction et la fertilité chez le rat n'ont montré aucun effet indésirable sur la fertilité des mâles et des femelles à des doses allant jusqu'à 150 fois la dose orale maximale recommandée chez l'humain.

Les études de tératogénicité menées avec le timolol chez la souris et le lapin à des doses allant jusqu'à 50 mg/kg/jour (50 fois la dose orale maximale recommandée chez l'homme) n'ont montré aucun signe de malformations fœtales.

Bien qu'un retard d'ossification fœtale ait été observé à cette dose chez le rat, aucun effet indésirable sur le développement postnatal de la progéniture n'a été observé. Des doses de 1000 mg/kg/jour (1000 fois la dose orale maximale recommandée chez l'homme) ont été toxiques pour la mère chez la souris et ont entraîné une augmentation du nombre de résorptions fœtales. Une augmentation des résorptions fœtales a également été observée chez les lapins à des doses de 100 fois la dose orale maximale recommandée chez l'homme, dans ce cas sans maternotoxicité apparente.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUITS DE SOUTIEN

1. COSOPT® (gouttes pour les yeux, solution à 2 % / 0,5 %), contrôle de la soumission : 259275, monographie de produit, Elvium Life Sciences. (24 MAI 2022).

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

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

Pr **DORZOLAMIDE-TIMOLOL**

Solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **DORZOLAMIDE-TIMOLOL** et chaque fois que vous renouvelez ce médicament. Ce feuillet n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Consultez votre professionnel de la santé pour discuter de votre problème de santé et du traitement et pour savoir s'il existe de nouveaux renseignements sur **DORZOLAMIDE-TIMOLOL**.

Pourquoi DORZOLAMIDE-TIMOLOL est-il utilisé?

DORZOLAMIDE-TIMOLOL est utilisé pour traiter la pression élevée dans l'œil chez les patients présentant les conditions suivantes :

- Hypertension oculaire
- Glaucome à angle ouvert

Il est utilisé avec d'autres médicaments.

Comment DORZOLAMIDE-TIMOLOL fonctionne-t-il?

DORZOLAMIDE-TIMOLOL contient une combinaison de deux médicaments. L'un d'eux est un médicament inhibiteur de l'anhydrase carbonique. L'autre est appelé un médicament bêta-bloquant. Chacun d'entre eux agit de manière différente pour réduire la pression dans l'œil.

Quels sont les ingrédients de DORZOLAMIDE-TIMOLOL?

Ingrédients médicinaux : Dorzolamide (sous forme de chlorhydrate de dorzolamide) et timolol (sous forme de maléate de timolol)

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

DORZOLAMIDE-TIMOLOL est offert sous les formes posologiques suivantes :

Solution Ophtalmique; 20 mg / mL, dorzolamide (sous forme de chlorhydrate de dorzolamide) et 5 mg / mL de timolol (sous forme de maléate de timolol).

Ne pas utiliser DORZOLAMIDE-TIMOLOL si vous :

- êtes allergique à DORZOLAMIDE-TIMOLOL ou à l'un de ses ingrédients. Voir « Quels sont les ingrédients de DORZOLAMIDE-TIMOLOL? »
- avez de graves problèmes respiratoires, comme l'asthme
- avez une maladie pulmonaire chronique obstructive
- souffrez de certains troubles cardiaques tels que des battements de cœur lents ou irréguliers ou une insuffisance cardiaque
- souffrez de graves problèmes rénaux
- prenez des médicaments appelés inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie orale
- êtes âgé de moins de 18 ans

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre DORZOLAMIDE-TIMOLOL, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- avez des problèmes pulmonaires ou respiratoires tels qu'une maladie pulmonaire chronique obstructive.
- avez une faiblesse musculaire de l'œil.
- avez eu des problèmes cardiaques tels qu'une insuffisance cardiaque dans le passé.
- avez un problème cardiaque appelé bloc cardiaque du premier degré.
- êtes allergique à un médicament.
- êtes enceinte ou prévoyez de l'être.
- allaitez ou prévoyez d'allaiter.
- avez ou avez eu des problèmes rénaux.
- avez ou avez eu des problèmes de foie.
- avez ou avez eu des problèmes de thyroïde.
- avez ou avez eu des problèmes de circulation sanguine tels que le syndrome de Raynaud.
- avez ou avez eu du diabète ou d'autres problèmes de glycémie.
- avez certains problèmes oculaires, comme des anomalies cornéennes, ou vous avez subi une opération des yeux dans le passé.
- prévoyez subir une intervention chirurgicale importante, notamment une opération des yeux, car DORZOLAMIDE-TIMOLOL peut modifier les effets de certains médicaments pendant l'anesthésie.

Autres mises en garde à connaître :

Lentilles cornéennes

Si vous portez des lentilles cornéennes, consultez votre médecin avant d'utiliser DORZOLAMIDE-TIMOLOL. DORZOLAMIDE-TIMOLOL contient du chlorure de benzalkonium, un agent de conservation. Il peut se déposer dans les lentilles cornéennes souples. Cela signifie que vous devez retirer vos lentilles cornéennes avant d'appliquer DORZOLAMIDE-TIMOLOL. Attendez 15 minutes avant de remettre vos lentilles cornéennes dans vos yeux.

Conduite et utilisation de machines

Attendez d'avoir une vision claire avant de conduire ou d'utiliser des machines après l'application de DORZOLAMIDE-TIMOLOL.

Mentionnez à votre professionnel de la santé ce que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Les éléments suivants peuvent interagir avec DORZOLAMIDE-TIMOLOL :

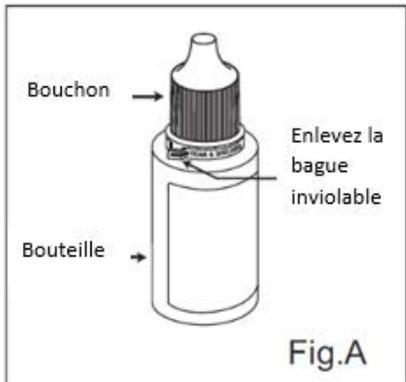
- D'autres médicaments (y compris les gouttes ophtalmiques) que vous prenez ou que vous prévoyez prendre.
- Les médicaments utilisés pour abaisser la pression artérielle, appelés inhibiteurs calciques ou clonidine.
- Les médicaments utilisés pour traiter les problèmes cardiaques tels que la quinidine et les médicaments appelés bêta-bloquants.
- Les médicaments utilisés pour traiter le diabète, comme l'insuline ou les hypoglycémifiants oraux.
- Les médicaments utilisés pour traiter la dépression, appelés inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine.
- L'acide acétylsalicylique utilisé pour réduire la fièvre et la douleur.
- Les médicaments appelés sulfamides, utilisés pour traiter les infections bactériennes.

Comment prendre DORZOLAMIDE-TIMOLOL :

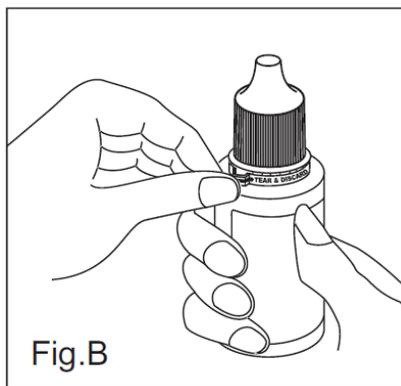
- Prenez DORZOLAMIDE-TIMOLOL exactement de la façon qui vous a été expliquée par votre professionnel de la santé.
- Si vous utilisez DORZOLAMIDE-TIMOLOL avec d'autres gouttes ophtalmiques, les gouttes doivent être appliquées à au moins 10 minutes d'intervalle.
- Veillez à ne pas toucher votre œil, la zone autour de votre œil ou toute autre surface avec l'embout du récipient. Il peut être contaminé par des bactéries. Cela peut provoquer des infections oculaires. Cela peut entraîner de graves lésions de l'œil, voire la perte de la vision. Ne laissez pas l'embout du récipient entrer en contact avec une surface quelconque. Contactez votre professionnel de la santé si vous pensez que la bouteille peut être contaminée ou si vous pensez avoir une infection oculaire.
- Si vous ne pouvez pas appliquer DORZOLAMIDE-TIMOLOL sur vous-même, un membre de la famille ou une personne soignante peut vous aider.

La solution ophtalmique de DORZOLAMIDE-TIMOLOL

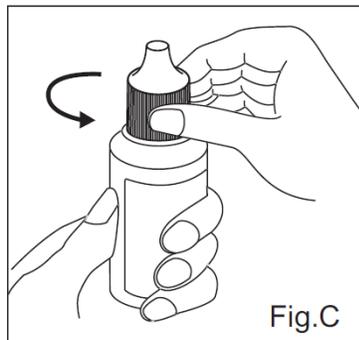
1. Avant d'utiliser DORZOLAMIDE-TIMOLOL pour la première fois, assurez-vous que la bague inviolable entre la bouteille et le bouchon n'est pas cassée (voir la figure A).



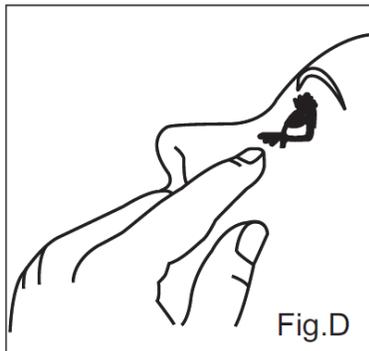
2. Avant d'ouvrir la bouteille pour la première fois, enlevez la bague inviolable pour briser le sceau (voir la figure B).



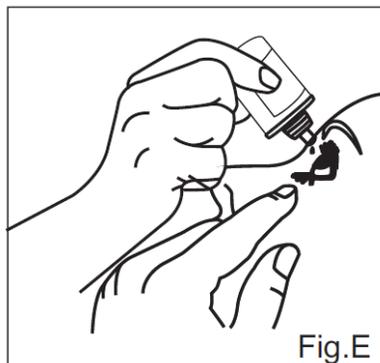
3. Pour ouvrir la bouteille, dévissez le bouchon en le tournant dans le sens antihoraire (voir la figure C).



- Inclinez la tête vers l'arrière et tirez légèrement votre paupière inférieure vers le bas pour former une poche entre la paupière et l'œil. (voir la figure D).

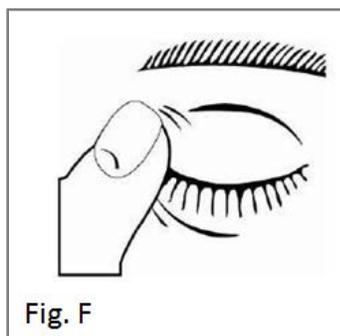


- Inversez la bouteille, et appuyez légèrement avec le pouce ou l'index jusqu'à ce qu'une seule goutte soit versée dans l'œil, conformément aux instructions de votre médecin (voir la figure E).



NE TOUCHEZ PAS VOTRE ŒIL OU VOTRE PAUPIÈRE AVEC LE BOUT DU COMPTE-GOUTTES.

- Après l'application, appuyez avec votre doigt sur le coin de votre œil, près du nez (comme indiqué) pendant 2 minutes. Cela permet de maintenir le DORZOLAMIDE-TIMOLOL dans votre œil (voir la figure F).



7. S'il est difficile de faire tomber une goutte après la première ouverture de la bouteille, replacez le bouchon sur la bouteille et serrez. Ensuite, retirez-le en tournant le bouchon dans la direction opposée comme indiqué par les flèches sur le dessus du bouchon.
8. Répétez les étapes 4, 5 et 6 avec l'autre œil si votre professionnel de la santé vous le demande.
9. Remettez le bouchon en place en le tournant jusqu'à ce qu'il touche fermement la bouteille. Ne serrez pas trop le bouchon. Cela risquerait d'endommager la bouteille et le bouchon.
10. Le compte-gouttes est conçu pour fournir une seule goutte dans votre œil; n'élargissez pas le trou au bout du compte-gouttes.
11. Après avoir utilisé toutes les doses, il restera un peu de DORZOLAMIDE-TIMOLOL dans la bouteille. Vous ne devez pas vous inquiéter, car une quantité supplémentaire de DORZOLAMIDE-TIMOLOL a été ajoutée à la bouteille et vous recevrez la quantité totale de DORZOLAMIDE-TIMOLOL prescrite par votre médecin. N'essayez pas de retirer l'excès de médicament de la bouteille.

Dose habituelle :

La dose habituelle est d'une goutte dans l'œil ou les yeux affectés, deux fois par jour.

Votre professionnel de la santé vous dira exactement quelle quantité de DORZOLAMIDE-TIMOLOL vous devez appliquer et pendant combien de temps vous devez l'appliquer.

Surdosage :

Si vous pensez avoir pris trop de DORZOLAMIDE-TIMOLOL et ressentez des symptômes pouvant inclure un essoufflement, un rythme cardiaque faible, des vertiges, des maux de tête, etc., demandez une aide médicale.

Si vous pensez qu'une personne dont vous prenez soin ou vous-même avez pris une trop grande quantité de DORZOLAMIDE-TIMOLOL, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service d'urgence de votre hôpital ou le centre antipoison de votre région même si vous n'avez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Il est important d'appliquer DORZOLAMIDE-TIMOLOL comme prescrit par votre médecin. Si vous avez oublié de prendre une dose de ce médicament, vous devez la prendre dès que vous y pensez. Cependant, s'il est presque temps de prendre votre dose suivante, ne prenez pas la dose oubliée et continuez en prenant la dose suivante prévue. Ne pas appliquer une double dose.

Quels sont les effets secondaires possibles de DORZOLAMIDE-TIMOLOL?

Ceci n'est pas une liste de tous les effets secondaires possibles que vous pouvez ressentir lorsque vous utilisez DORZOLAMIDE-TIMOLOL. Si vous ressentez un ou des effets secondaires qui ne font pas partie de la liste, parlez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent inclure :

- Des brûlures, picotements, démangeaisons ou rougeurs de l'œil.
- Des yeux larmoyants.
- Une vision floue.
- Un gonflement ou des croûtes des paupières.
- Une altération du sens du goût, y compris un goût amer.
- Des douleurs musculaires.
- Une douleur abdominale.
- Des maux de tête.
- Un saignement de nez.
- Une sécheresse buccale.
- Des nausées.
- De la fatigue.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez une assistance médicale immédiate
	Uniquement si le symptôme est grave	Dans tous les cas	
PEU COMMUN			
Un rythme cardiaque lent			√
RARE			
Problèmes cardiaques : rythme cardiaque irrégulier, bloc cardiaque, hypotension			√
Nécrolyse épidermique toxique (réaction cutanée grave) : rougeur, cloques et/ou desquamation de grandes surfaces de la peau.			√
Réactions allergiques : éruption cutanée, urticaire, gonflement de la bouche, de la gorge et des lèvres, difficulté à respirer; peau bleutée; choc; perte de			√

conscience; hypotension.			
Syndrome de Stevens-Johnson (éruption cutanée grave) : rougeur, cloques et/ou desquamation de la peau et/ou de l'intérieur des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des organes génitaux, accompagnées de fièvre, de frissons, de maux de tête, de toux, de douleurs corporelles ou de gonflement des glandes.			√
Urolithiase (calculs rénaux) : douleurs lors de la miction, fortes douleurs sur le côté, dans le dos et sous les côtes.			√

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire gênant qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient suffisamment grave pour interférer avec vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez signaler à Santé Canada tout effet secondaire présumé associé à l'utilisation de produits de santé en :

- Visitant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour obtenir des renseignements sur la manière de faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopie; ou
- En appelant au numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Contactez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur la manière de gérer vos effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Entreposage :**Solution ophtalmique de DORZOLAMIDE-TIMOLOL :**

Conserver à une température de 15 à 25 °C (59 à 77 °F). Conserver à l'abri de la lumière. Une fois ouverte, la bouteille peut être conservée à une température de 15 à 25 °C pendant une durée maximale de 28 jours.

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

Pour en savoir davantage au sujet de DORZOLAMIDE-TIMOLOL :

- Consultez votre professionnel de la santé
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada au <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>; ou en téléphonant au 1-(800) 715-6915.

Ce feuillet a été préparé par Micro Labs Limited.

Dernière révision : 12 juillet 2022