

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

P^rDORZOLAMIDE PF

Solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide
(sans préservateur)

Solution, 2 % poids/volume de dorzolamide (sous forme de chlorhydrate de dorzolamide),
ophtalmique

Norme maison

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

Fabriqué par :
Micro Labs Limited
Bangalore – 560001
INDE

Date d'approbation initiale :
Le 5 octobre 2023

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

Numéro de contrôle de la présentation : 255546

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Sans objet.

TABLEAU DES MATIÈRES

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

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....	2
TABLEAU 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 Dose recommandée et modification posologique	5
4.4 Administration.....	5
4.5 Dose oubliée	5
5 SURDOSAGE.....	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE .	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
7.1 Populations particulières	10
7.1.1 Femmes enceintes	10
7.1.2 Allaitement.....	10
7.1.3 Enfants	10
7.1.4 Personnes âgées	10
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	11
8.1 Aperçu des effets indésirables	11
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	12
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché	12
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	13
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	13
9.4 Interactions médicament-médicament	13
9.5 Interactions médicament-aliment.....	14
9.6 Interactions médicament-plante médicinale	14
9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire	14

10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	14
	10.1 Mode d'action.....	14
	10.3 Pharmacocinétique.....	15
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	16
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	16
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE.....		17
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUE	17
14	ESSAIS CLINIQUES	17
	14.1 Essais cliniques par indication	17
15	MICROBIOLOGIE.....	23
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	24
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	26
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....		27

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

La formulation sans conservateur de DORZOLAMIDE PF (solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide) est indiquée pour le traitement d'une pression intraoculaire élevée chez les patients présentant :

- une hypertension oculaire
- un glaucome à angle ouvert

DORZOLAMIDE PF est indiqué pour les patients qui peuvent présenter une sensibilité à un conservateur ou pour les patients chez qui une formulation sans conservateur est par ailleurs recommandée. Pour de plus amples renseignements, consulter également la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) ainsi que la section [14 ESSAIS CLINIQUES](#).

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 quant à l'efficacité ou l'innocuité n'a été observée entre ces patients et les patients plus jeunes, mais on ne peut exclure une sensibilité accrue de certaines personnes plus âgées au produit. (Voir [7.1.4 Personnes âgées](#))

2 CONTRE-INDICATIONS

DORZOLAMIDE PF est contre-indiqué chez :

- Les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation, incluant tout ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, voir [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- Les patients atteints d'insuffisance rénale grave (ClCr < 0,5 mL/s) puisque le chlorhydrate de dorzolamide et son métabolite sont principalement excrétés par les reins. La solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide n'a pas été étudiée chez ces patients et n'est pas recommandée.
- Les patients prenant des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie orale, car il existe un risque d'effet additif avec les effets généraux connus de l'inhibition de l'anhydrase carbonique. L'administration concomitante de la solution ophtalmique de chlorhydrate de

dorzolamide et d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie orale n'a pas été étudiée et n'est pas recommandée.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- En cas de substitution de DORZOLAMIDE PF à un autre agent ophtalmique antiglaucomateux, il faut cesser l'autre agent après avoir administré la dose quotidienne appropriée et commencer le traitement par DORZOLAMIDE PF le jour suivant.
- Si plus d'un médicament ophtalmique topique est utilisé, les médicaments doivent être administrés à au moins dix minutes d'intervalle.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

- Adultes (> 18 ans) : Lorsqu'elle est utilisée en monothérapie, la dose est d'une goutte de solution ophtalmique DORZOLAMIDE PF à 2 % dans l'œil ou les yeux affectés trois fois par jour.

Comme traitement d'appoint à l'administration d'un bêta-bloquant ophtalmique, la dose est d'une goutte de DORZOLAMIDE PF dans l'œil ou les yeux atteints, deux fois par jour.

Un essai clinique comparatif avec permutation d'une durée de 12 semaines (deux périodes de 6 semaines) portant sur la formulation de la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide sans préservateur et la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide avec préservateur a été réalisé chez des patients adultes. La durée totale de l'exposition à la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide sans préservateur a été de 6 semaines. Les résultats ont révélé que l'efficacité et le profil d'innocuité des deux formulations du médicament semblent équivalents. Aucune étude n'a été menée avec la formulation de la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide sans préservateur auprès de populations particulières (p. ex., enfants, patients atteints d'affections rénales ou hépatiques). Pour de plus amples renseignements, consulter la section [14 ESSAIS CLINIQUES](#).

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

4.4 Administration

Il faut éviter que le contenant ne touche l'œil ou le pourtour de l'œil.

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

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

On ne dispose pas de données en ce qui concerne le surdosage à la suite de l'ingestion accidentelle ou délibérée chez l'humain. Les signes et les symptômes les plus susceptibles de se produire 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 taux d'électrolytes sériques (en particulier le potassium) et le pH sanguin doivent être surveillés.

Une mortalité importante a été observée chez des rates et des souris femelles après l'administration orale de doses uniques de chlorhydrate de dorzolamide de 11 369 mg/m² ou de 1 927 mg/kg (24 000 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain) et de 3 960 mg/m² ou de 1 320 mg/kg (16 000 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain), respectivement.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 - Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/Concentration/Composition	Ingrédients non médicinaux
Ophtalmique	Solution, chaque mL contient 20 mg de dorzolamide (22,3 mg de chlorhydrate de dorzolamide)	Hydroxyéthylcellulose, mannitol, citrate de sodium dihydraté, hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH) et eau pour injection. DORZOLAMIDE PF ne contient pas de chlorure de benzalkonium.

DORZOLAMIDE PF est une solution stérile, claire, incolore ou presque incolore, isotonique, tamponnée et légèrement visqueuse. Chaque millilitre de DORZOLAMIDE PF à 2 % contient 20 mg de dorzolamide (22,3 mg de chlorhydrate de dorzolamide).

Cette formulation est emballée dans des contenants à dose unique comme suit :

10 x 0,2 mL (1 poche de 10 contenants à dose unique)
15 x 0,2 mL (1 poche de 15 contenants à dose unique)
30 x 0,2 mL (2 poches de 15 contenants à dose unique ou 3 poches de 10 contenants à dose unique)
50 x 0,2 mL (5 poches de 10 contenants à dose unique)
60 x 0,2 mL (4 poches de 15 contenants à dose unique ou 6 poches de 10 contenants à dose unique)
90 x 0,2 mL (6 poches de 15 contenants à dose unique ou 9 poches de 10 contenants à dose unique)
120 x 0,2 mL (8 poches de 15 contenants à dose unique ou 12 poches de 10 contenants à dose unique)

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Le chlorhydrate de dorzolamide est un sulfamide et, bien qu'administré par voie topique, il est absorbé dans la circulation générale. Par conséquent, les mêmes types d'effets indésirables qui sont attribuables aux sulfamides peuvent se produire à la suite de l'administration topique, y compris des réactions graves comme 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.

La prise en charge des patients atteints de glaucome aigu à angle fermé nécessite des interventions thérapeutiques, en plus de l'utilisation d'agents hypotenseurs oculaires. La solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide n'a pas été étudiée chez les patients atteints de glaucome aigu à angle fermé.

Carcinogénèse et mutagenèse

Cancérogénicité

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 vésicaux 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'augmentation de la fréquence 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, résultant d'une augmentation des concentrations de sodium, de potassium et de

cristaux dans l'urine ainsi que d'une hausse du pH urinaire, toutes ces modifications étant provoquées 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, lesquels sont inertes lorsqu'ils sont administrés sous forme de sels de calcium.

Aucune modification dans l'urothélium de la vessie n'a été observée chez les 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 (chez les rats, les modifications de l'urothélium de la vessie sont survenues moins d'un mois après une administration par voie orale). En outre, les singes auxquels on avait administré par voie topique dans l'œil une dose de 0,4 mg/kg/jour (~ 5 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain) pendant un an n'ont présenté aucune modification de l'urothélium vésical.

Mutagenicité

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

Veuillez consulter la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Cancérogénicité et Mutagenicité](#).

Contamination

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Les effets secondaires possibles tels que les troubles visuels peuvent affecter la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Insuffisance hépatique

La solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide n'a pas été étudiée chez les patients

atteints d'insuffisance hépatique et devrait par conséquent être utilisée avec prudence chez ces patients.

Fonction 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 prolongée d'une solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide. Certaines de ces réactions présentaient l'apparence et l'évolution cliniques d'une réaction de type allergique qui disparaissait à l'arrêt du traitement. Si de telles réactions sont observées, l'arrêt du traitement par DORZOLAMIDE PF doit être envisagé.

Surveillance et tests de laboratoire

La solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide n'a pas été associée à des perturbations électrolytiques cliniquement significatives.

Troubles ophtalmologiques

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'examiner la cornée en accordant une attention particulière à l'endothélium cornéen avant et pendant le traitement par DORZOLAMIDE PF.

Œdème cornéen et décompensation cornéenne irréversible

On a signalé des cas d'œdème cornéen et de décompensation cornéenne irréversible chez des patients présentant des troubles cornéens chroniques préexistants et/ou des antécédents de chirurgie intraoculaire au cours d'un traitement par le dorzolamide. DORZOLAMIDE PF doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

Verres de contact

DORZOLAMIDE PF n'a pas été étudié chez les patients portant des verres de contact. Les patients doivent être informés de retirer leurs verres avant l'application des gouttes et de ne pas les remettre avant 15 minutes après l'utilisation.

Décollement choroïdien

Un décollement choroïdien a été signalé lors de traitements visant à diminuer l'élaboration de l'humeur aqueuse (p. ex., dorzolamide) à la suite d'une chirurgie filtrante.

Dans les cas de décollement choroïdien chronique ou récidivant, on doit cesser toute forme de traitement visant à réduire la production d'humeur aqueuse et maîtriser énergiquement

l'inflammation endogène.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée auprès de femmes enceintes. DORZOLAMIDE PF ne devrait être utilisé au cours de la grossesse que si les bienfaits potentiels justifient les risques éventuels pour le fœtus.

7.1.2 Allaitement

On ignore si le dorzolamide est excrété dans le lait maternel chez l'humain. Comme de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel et en raison du risque d'effets indésirables graves liés à la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide 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 des diminutions du gain pondéral de 5 à 7 % chez la progéniture des rates qui avaient reçu par voie orale une dose de 7,5 mg/kg/jour (soit 94 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain) pendant la période de lactation. On a également observé un léger retard de 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 (soit 94 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain).

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Dans les études cliniques portant sur la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide, 44 % des patients étaient âgés de 65 ans et plus, et 10 %, de 75 ans et plus. Aucune différence globale quant à l'efficacité ou l'innocuité du produit n'a été observée entre ces patients et les patients plus jeunes; cependant, on ne peut écarter la possibilité d'une sensibilité plus élevée chez certains patients plus âgés.

Dans une étude clinique comparant la formulation de la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide sans préservateur et la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide avec préservateur, 48 % des patients étaient âgés de plus de 65 ans et 12 %, de plus de 75 ans. Aucune analyse statistique n'a été effectuée en fonction de l'âge; cependant, on ne peut

écarter la possibilité d'une sensibilité au produit plus élevée chez certains patients plus âgés.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Dans des études de longue durée, regroupant 1 108 patients traités par la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide en monothérapie ou comme traitement d'appoint à un bêta-bloquant ophtalmique, les effets indésirables au niveau de l'œil reliés au médicament, en particulier une conjonctivite et des réactions au niveau des paupières, ont constitué la cause la plus fréquente (environ 3 %) d'abandon du traitement par la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Les effets indésirables au niveau de l'œil les plus souvent signalés au cours des études cliniques ont été une sensation de brûlure ou des picotements, une vision brouillée, une démangeaison et un larmolement. Un goût amer a aussi souvent été rapporté après l'instillation. Les symptômes locaux considérés par les investigateurs comme importants du point de vue clinique apparaissent dans la liste des effets indésirables ci-dessous.

Dans une étude clinique avec permutation d'une durée de 12 semaines, contrôlée par un traitement actif, 152 patients ont reçu la formulation de la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide sans conservateur pendant 6 semaines et la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide avec conservateur pendant 6 semaines. Environ 1,3 % des patients ont dû cesser l'administration de la formulation de la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide sans conservateur en raison d'effets indésirables. Environ 0,7 % des patients qui ont reçu la formulation de la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide sans conservateur ont abandonné le traitement à cause d'effets indésirables évoquant une allergie et/ou une hypersensibilité.

Les effets oculaires indésirables liés à la formulation de la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide sans conservateur les plus souvent signalés ont été : une sensation de brûlure et des picotements oculaires (41 %), une altération du goût (13 %), une érosion de la cornée (5 %), une conjonctivite folliculaire (3 %), une injection conjonctivale (3 %) et une vision brouillée (1 %). Les effets oculaires indésirables liés à la solution ophtalmique chlorhydrate de dorzolamide (avec conservateur) les plus souvent signalés ont été : une sensation de brûlure et des picotements oculaires (38 %), une altération du goût (13 %), une injection conjonctivale (5 %), une érosion de la cornée (4 %), une conjonctivite folliculaire (3 %) et une vision brouillée (3 %).

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Par conséquent, les taux des effets indésirables qui sont observés dans les essais cliniques peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques peuvent être utiles pour la détermination et pour l'approximation des taux d'effets indésirables liés aux médicaments en situation réelle.

Au cours des études cliniques, les effets indésirables considérés comme (peut-être, probablement ou certainement) liés au médicament, qui sont survenus chez 1 % à 5 % des patients traités par la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide, ont été les suivants (ordre décroissant de fréquence) :

Yeux :

Sensation de brûlure et picotements, conjonctivite, inflammation des paupières, démangeaisons oculaires, irritation des paupières.

Effets généraux :

Céphalées, goût amer, nausées, asthénie/fatigue.

Une iridocyclite et une éruption cutanée ont été rapportées, quoique rarement. Un cas d'urolithiase a été signalé.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

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

Hypersensibilité : Signes et symptômes de réactions locales, y compris des réactions palpébrales et des réactions allergiques générales, notamment l'œdème de Quincke, le bronchospasme, l'urticaire et le prurit.

Système nerveux : Étourdissements, paresthésie.

Yeux : Douleur, rougeur, kératite ponctuée superficielle, myopie transitoire (qui a disparu à l'arrêt du traitement), formation de croûtes sur le bord des paupières, décollement de la choroïde après une chirurgie filtrante, 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.

Peau/muqueuses : Dermite de contact, épistaxis, irritation de la gorge, sécheresse buccale, syndrome de Stevens-Johnson, épidermolyse bulleuse toxique.

Urogénital : Urolithiase.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude précise portant sur les interactions médicamenteuses n'a été effectuée avec la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide.

Dans les études cliniques, on n'a pas observé d'interactions défavorables lorsque la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide a été utilisée en même temps que les médicaments suivants : solution ophtalmique de timolol, solution ophtalmique de bétaxolol et médicaments systémiques, y compris 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).

9.4 Interactions médicament-médicament

L'interaction médicamenteuse suivante a été associée à la composante de la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide ou à d'autres sulfamides :

Tableau 2 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

[Nom propre/usuel]	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Traitement de salicylate à forte dose	É	Déséquilibre acido-basique : La solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide est un inhibiteur de l'anhydrase carbonique qui est absorbé dans la circulation générale même si le produit est administré par voie topique. Dans les études cliniques, la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide n'a pas été reliée à un déséquilibre acido-basique. Cependant, un tel déséquilibre a été signalé avec des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique administrés par voie orale et a entraîné, dans certains cas, des interactions médicamenteuses (p. ex., une toxicité associée à un traitement de salicylate à forte dose).	On doit prendre en considération le risque de telles interactions médicamenteuses (p. ex., une toxicité associée à un traitement de salicylate à forte dose) chez les patients qui suivent un traitement par la DORZOLAMIDE PF.

Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorie

9.5 Interactions médicament-aliment

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

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec les produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Les interactions avec les tests de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

DORZOLAMIDE PF est un inhibiteur de l'anhydrase carbonique formulé pour un usage ophtalmique topique.

L'inhibition de l'anhydrase carbonique au niveau du procès ciliaire de l'œil diminue la sécrétion d'humeur aqueuse, vraisemblablement par un ralentissement de la formation d'ions bicarbonates avec une réduction subséquente du transport du sodium et des liquides. Il en résulte une réduction de la pression intraoculaire (PIO).

L'anhydrase carbonique (AC) est une enzyme présente dans de nombreux tissus de l'organisme, y compris l'œil. Elle catalyse la réaction réversible d'hydratation du dioxyde de carbone et de déshydratation de l'acide carbonique. Chez l'humain, l'AC comprend un certain nombre d'isoenzymes, dont la plus active est l'anhydrase carbonique II (AC II), qui se trouve surtout dans les globules rouges (GR) du sang, mais aussi dans d'autres tissus. L'inhibition de l'anhydrase carbonique au niveau du procès ciliaire de l'œil diminue la sécrétion d'humeur aqueuse, vraisemblablement par un ralentissement de la formation d'ions bicarbonates avec une réduction subséquente du transport du sodium et des liquides. Il en résulte une réduction de la pression intraoculaire (PIO).

DORZOLAMIDE PF à 2 % contient du chlorhydrate de dorzolamide, un puissant inhibiteur de l'anhydrase carbonique II chez l'humain. Après une administration oculaire topique, la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide réduit la pression intraoculaire élevée, que l'augmentation soit liée ou non à un glaucome. La pression intraoculaire élevée est un facteur de risque majeur dans la pathogenèse des lésions du nerf optique et la perte de champ visuel glaucomateux. Contrairement aux myotiques, la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide réduit la pression intraoculaire sans provoquer les effets secondaires couramment reliés aux myotiques, tels l'héméralopie, le spasme d'accommodation et la constriction pupillaire. Par ailleurs, à la différence des bêta-bloquants topiques, la solution ophtalmique de

chlorhydrate de dorzolamide n'exerce que peu d'effets, sinon aucun, sur le pouls ou sur la tension artérielle.

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

10.3 Pharmacocinétique

Absorption :

Contrairement aux inhibiteurs de l'anhydrase carbonique administrés par voie orale, la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide appliquée par voie topique exerce ses effets à des doses sensiblement faibles et donc avec une exposition générale moindre.

Après une administration topique, le dorzolamide atteint la circulation générale.

Distribution :

Pour évaluer le potentiel d'inhibition générale de l'anhydrase carbonique à la suite d'une administration topique, les concentrations du médicament et de son métabolite dans les globules rouges et le plasma, ainsi que l'inhibition de l'anhydrase carbonique dans les globules rouges ont été mesurées. On a observé une accumulation de dorzolamide dans les globules rouges lors d'une administration prolongée en raison d'une liaison sélective avec l'anhydrase carbonique II (AC II) alors que des concentrations extrêmement faibles du médicament libre étaient maintenues dans le plasma.

Métabolisme :

La molécule mère forme un seul métabolite, le N-déséthyl; ce dernier exerce une inhibition moins puissante sur l'AC II que la molécule mère, mais il inhibe aussi une isoenzyme moins active, l'AC I. Le métabolite s'accumule également dans les globules rouges où il se lie principalement à l'AC I. Le dorzolamide se lie de façon modérée aux protéines plasmatiques (environ 33 %).

Élimination :

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, c'est-à-dire que l'on observe en premier lieu une diminution rapide de la concentration du médicament, suivie d'une phase d'élimination plus lente; la demi-vie est d'environ quatre mois.

Afin de simuler l'exposition maximale dans la circulation générale après une administration

oculaire topique prolongée, le dorzolamide a été administré par voie orale à huit sujets en bonne santé pendant une période pouvant atteindre 20 semaines. La dose orale de 4 mg/jour équivaut à peu près à la quantité maximale de dorzolamide fournie par l'administration oculaire topique de la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide à 2 % trois fois par jour. Le dorzolamide et son métabolite ont atteint l'état d'équilibre en 4 et 13 semaines, respectivement, et les observations suivantes ont été notées :

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

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver le produit entre 15 °C et 25 °C (59 °F et 77 °F). Ne pas congeler. Protéger de la lumière. Conserver dans une poche de protection en aluminium.

Après l'ouverture de la poche, conserver les autres contenants à usage unique dans la poche en aluminium pour les protéger de la lumière. Jeter les contenants inutilisés 15 jours après avoir ouvert la poche.

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

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Tenir l'embout du contenant éloigné de l'œil ou du pourtour de l'œil et éviter tout contact avec une surface quelconque.

Lors de l'utilisation de DORZOLAMIDE PF, il faut jeter le contenant et le reste de la solution après chaque application.

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

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE

Substance pharmaceutique

Nom propre : Chlorhydrate de dorzolamide

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₁₀H₁₆N₂O₄S₃.HCl; 360,9 g/mol

Formule structurale :



Propriétés physicochimiques : Le chlorhydrate de dorzolamide se présente sous forme de poudre cristalline, blanche ou blanc cassé, s'écoulant librement, soluble dans l'eau et légèrement soluble dans le méthanol et l'éthanol. Son point de fusion est d'environ 264 °C.

Son pouvoir rotatoire spécifique, α^{25° (C = 1, eau), est d'environ -17 °.
405

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Traitement de la pression intraoculaire élevée

Tableau 3 – Résumé des données démographiques des patients pour les essais cliniques dans le traitement de la pression intraoculaire élevée (monothérapie)

N° de l'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (intervalle)	Sexe
Étude 1	Étude à double insu composée de deux	Solution ophtalmique de	18	57,3 (34 à 83)	H : 33 % F : 67 %

N° de l'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (intervalle)	Sexe
	périodes avec permutation, répartition aléatoire et dosage multiple	dorzolamide à 2 %, 3 fois/jour, 12 jours			
Étude 2	Étude à répartition aléatoire, à double insu, à groupes parallèles et contrôle actif	Solution ophtalmique de dorzolamide à 2 %, 3 fois/jour, comparativement à une solution ophtalmique de timolol à 0,5 %, 2 fois/jour, et à une solution ophtalmique de bétaxolol à 0,5 %, 2 fois/jour, 1 an	523	62,2 (17 à 85)	H : 46 % F : 54 %
Étude 3	Étude sur l'effet en fonction de la dose, contrôlée par placebo, à répartition aléatoire, à double insu et à groupes parallèles, avec phase de prolongation à double insu et à groupes parallèles	Solution ophtalmique de dorzolamide à 2 %, 3 fois/jour, 6 semaines, plus une phase de traitement en mode ouvert de 1 an	333	60,5 (23 à 81)	H : 48 % F : 52 %

Tableau 4 – Résumé des données démographiques des patients pour les essais cliniques dans le traitement de la pression intraoculaire élevée (traitement d'appoint aux bêta-bloquants)

N° de l'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (intervalle)	Sexe
Étude 4	Étude contrôlée par placebo menée à double insu dans multiples cliniques, avec répartition aléatoire, groupes	Solution ophtalmique de dorzolamide à 2 %, 2 fois/jour + solution ophtalmique de	32	61,1 (28 à 86)	H : 53 % F : 47 %

N° de l'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (intervalle)	Sexe
	parallèles et dosage multiple	timolol à 0,5 %, 2 fois/jour, 7 jours			
Étude 5	Étude multicentrique, contrôlée par placebo et par un traitement actif, à double insu, avec groupes parallèles, répartition aléatoire et dosage multiple, suivie par une phase de prolongation avec contrôle actif	Timolol à 0,5 %, 2 fois/jour + solution ophtalmique de dorzolamide à 2 %, 2 fois/jour, comparativement à la pilocarpine à 2 %, 4 fois/jour, 6 mois	261	60,6 (29 à 81)	H : 50 % F : 50 %

Tableau 5 – Résumé des données démographiques des patients pour les essais cliniques dans le traitement de la pression intraoculaire élevée (formulation sans préservateur)

N° de l'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (intervalle)	Sexe
Étude 6	Étude contrôlée par un traitement actif, à double insu, avec répartition aléatoire et permutation	Solution ophtalmique de dorzolamide à 2 %, 3 fois/jour, comparativement à une solution ophtalmique de dorzolamide à 2 % sans préservateur, 3 fois/jour, 6 semaines par groupe	152	62,7 (31 à 88)	(Données non disponibles)

Des essais cliniques sur la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide comme monothérapie ont été menés chez des patients atteints de glaucome ou d'hypertension oculaire dont la PIO de départ était > 23 mmHg. Des essais cliniques sur la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide comme traitement d'appoint ont été menés chez des patients atteints de glaucome ou d'hypertension oculaire dont la PIO de départ était ≥ 22 mmHg alors qu'ils recevaient des bêta-bloquants ophtalmiques.

Tableau 6 – Résultats de l'étude 1 dans le traitement de la pression intraoculaire élevée

Principaux critères d'évaluation	Valeur associée et importance statistique pour le médicament à des doses précises	Valeur associée et importance statistique pour le placebo
Réductions moyennes de la PIO, en pourcentage	21,4 % lors de l'effet minimal du matin (heure 0) 21,8 % 2 h après la dose 18,0 % 8 h après la dose 19,4 % 12 h après la dose	0,3 % ($p < 0,01$) 8,2 % ($p < 0,01$) 0,8 % ($p < 0,01$) 0,5 % ($p < 0,01$)

Dans l'étude 1, au cours de laquelle les patients ont été traités pendant douze jours, les patients qui ont reçu la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide à 2 %, 3 fois par jour, pendant les sept derniers jours de l'étude, ont présenté des réductions de la PIO lors de l'effet minimal le matin (avant la première dose), lors de l'effet maximal (deux heures après la dose), lors de l'effet minimal l'après-midi (huit heures après la dose) et à la fin de la journée (quatre heures après la dose de l'après-midi).

Tableau 7 – Résultats de l'étude 2 dans le traitement de la pression intraoculaire élevée

Principaux critères d'évaluation	Valeur associée et importance statistique pour le médicament à des doses précises	Valeur associée et importance statistique pour le placebo ou le contrôle actif
Réductions moyennes de la PIO, en pourcentage	22,9 % (2 h après la dose, mois 12) 16,9 % (8 h après la dose, mois 12)	Bétaxolol à 0,5 % : 20,8 % (2 h, mois 12) ($p =$ non significatif) 15,1 % (8 h, mois 12) ($p =$ non significatif) Timolol à 0,5 % : 25,3 % (2 h, mois 12) ($p =$ non significatif) 20,4 % (8 h, mois 12) ($p < 0,05$)

Dans l'étude 2, contrôlée d'un an, la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide à 2 % administrée 3 fois par jour ($n = 313$) a été comparée à la solution de bétaxolol à 0,5 % ($n = 107$) et au timolol à 0,5 % ($n = 103$), administrés 2 fois par jour. À la fin de l'essai, les pourcentages moyens de réduction de la PIO lors de l'effet maximal n'ont pas différencié de façon significative entre les groupes de traitement. Lors de l'effet minimal de l'après-midi, le pourcentage moyen de réduction de la PIO observé avec le timolol était significativement plus élevé ($p < 0,05$) que celui obtenu avec la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide

ou le bétaxolol, mais aucune différence significative n'a été observée entre la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et le bétaxolol.

Tableau 8 – Résultats de l'étude 3 dans le traitement de la pression intraoculaire élevée

Principaux critères d'évaluation	Valeur associée et importance statistique pour le médicament à des doses précises	Valeur associée et importance statistique pour le placebo
Réductions moyennes de la PIO, en pourcentage (6 semaines)	Effet minimal du matin : 13,2 % Effet maximal du matin : 16,3 % (6 semaines)	Effet minimal du matin : 5,6 %, $p < 0,05$ Effet maximal du matin : 5,5 %, $p < 0,05$
Réductions moyennes de la PIO, en pourcentage (1 an)	Effet minimal du matin : 14,6 % Effet maximal du matin : 17,9 % (1 an)	Aucun placebo ni aucun comparateur n'a été utilisé dans le cadre de l'étude d'une durée d'un an

Dans l'étude 3, portant sur l'effet en fonction de la dose ($n = 333$), la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide a été comparée à un placebo au cours d'une période de six semaines, suivie d'une phase de traitement d'un an au moyen de la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide. Après six semaines, les patients qui ont reçu la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide à 2 % 3 fois par jour ($n = 86$) ont présenté un pourcentage moyen de réduction de la PIO lors de l'effet minimal du matin et de l'effet maximal; ces valeurs ont été significativement plus élevées ($p < 0,01$) que celles observées avec le placebo. Pendant la phase de prolongation ($n = 160$) du traitement au moyen de la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide à 2 %, administré 3 fois par jour en monothérapie pendant une période pouvant atteindre un an, les résultats concernant l'efficacité ont corroboré les valeurs de l'étude de six semaines.

Tableau 9 – Résultats de l'étude 4 dans le traitement de la pression intraoculaire élevée

Principaux critères d'évaluation	Valeur associée et importance statistique pour le médicament à des doses précises	Valeur associée et importance statistique pour le placebo ou le contrôle actif
Réductions moyennes de la PIO, en pourcentage	Timolol et solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide 16,8 % (effet minimal du matin, heure 0) 21,0 % (effet maximal du matin, 1 h après la dose) 13,2 % (12 h après la dose)	Timolol plus placebo 3,4 % (heure 0), $p < 0,01$ 4,5 % (1 h), $p < 0,01$ 6,6 % (12 h), $p < 0,01$

Dans l'étude 4, d'une semaine, contrôlée par placebo (n = 32), les patients (n = 16) traités au moyen du timolol à 0,5 %, 2 fois par jour, à qui on a prescrit en plus la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide à 2 %, 2 fois par jour, ont présenté les pourcentages moyens de réduction additionnelle de la PIO lors de l'effet minimal le matin, lors de l'effet maximal (une heure après la dose), et lors de l'effet minimal le soir (douze heures après la dose).

Tableau 10 – Résultats de l'étude 5 dans le traitement de la pression intraoculaire élevée

Principaux critères d'évaluation	Valeur associée et importance statistique pour le médicament à des doses précises	Valeur associée et importance statistique pour le contrôle actif
Réductions moyennes de la PIO, en pourcentage	12,8 % (heure 0, effet minimal du matin, 6 mois) 10,9 % (heure 2, effet maximal du matin, 6 mois)	Pilocarpine à 2 %, 4 fois/jour : 10,2 % (heure 0, effet minimal du matin), <i>p</i> = non significatif 10,4 % (heure 2, effet maximal du matin), <i>p</i> = non significatif

Dans l'étude 5, de six mois portant sur une comparaison des doses (n = 261) chez des patients recevant le timolol à 0,5 %, 2 fois par jour, l'effet hypotensif additif au niveau de l'œil attribuable à la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide à 2 % administrée 2 fois par jour (n = 89) a été comparé à celui d'une solution de pilocarpine à 2 % administrée 4 fois par jour (n = 44). Les deux médicaments se sont révélés aussi efficaces l'un que l'autre comme traitement d'appoint pendant la période totale de six mois. Les pourcentages moyens de réduction additionnelle de la PIO lors de l'effet minimal du matin et de l'effet maximal (deux heures après la dose) observés après six mois

Enfin, pendant la période d'étude 2, un sous-groupe de 59 patients recevant du timolol ou du bétaxolol ont nécessité un médicament additionnel pour abaisser la PIO. La solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide à 2 %, administrée 2 fois par jour, a été ajoutée au traitement initial et, à la fin de l'étude, ces patients ont présenté un pourcentage moyen de réduction additionnelle de la PIO de 14 % à 19 % lors de l'effet maximal (deux heures après la dose) et de 13 % à 14 % huit heures après la dose.

Tableau 11 – Résultats de l'étude 6 dans le traitement de la pression intraoculaire élevée (sans préservateur)

Principaux critères d'évaluation	Valeur associée et importance statistique pour le médicament à des doses précises	Valeur associée et importance statistique pour le contrôle actif
Réductions moyennes de la PIO, en pourcentage	Effet minimal du matin (heure 0) : 17,8 % Effet maximal du matin (2 h) : 21,0 %	Effet minimal du matin (heure 0) : 18,1 %; ($p =$ non significatif) Effet maximal du matin (2 h) : 22,1 % ($p =$ non significatif)

Dans l'étude 6, avec permutation, contrôlée par un traitement actif et menée à double insu, composée de deux périodes de six semaines et réalisée auprès de 152 patients dont une pression intraoculaire > 22 mmHg dans un œil ou les deux yeux, on a comparé l'effet hypotensif oculaire relatif lors de l'effet minimal le matin (heure 0) et de l'effet maximal (heure 2) de la formulation de la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide sans préservateur et de la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide (avec préservateur). Dans les études portant sur la formulation sans préservateur de la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide (avec préservateur), la différence quant aux effets sur la PIO observée lors de l'effet minimal et de l'effet maximal était inférieure à 0,3 mmHg. Par conséquent, les deux traitements ont été jugés équivalents sur le plan clinique. Les profils d'innocuité et de tolérance de la formulation de la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide (sans préservateur) et de la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide (avec préservateur) ont aussi été comparés. Aucune différence significative sur le plan statistique entre les traitements n'a été démontrée quant à la nature et à la fréquence des réactions défavorables spécifiques, des réactions défavorables graves, de l'interruption du traitement en raison de réactions défavorables ou des réactions défavorables reliées au médicament. L'administration de la formulation de la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide sans préservateur a été étudiée pendant une période totale de six semaines uniquement.

15 MICROBIOLOGIE

La formulation de DORZOLAMIDE PF ne contient pas de chlorure de benzalkonium.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Toxicité aiguë

La DL₅₀ du médicament orale est de 1 320 mg/kg (3 960 mg/m²) chez les souris et de 1 927 mg/kg (11 369 mg/m²) chez les rates.

Toxicologie chronique

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.

Une augmentation de la fréquence d'hyperplasie urothéliale a été constatée 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, résultant d'une augmentation de la concentration de sodium, de potassium et de cristaux dans l'urine ainsi qu'à une hausse du pH urinaire.

Un autre effet spécifique de la classe des IAC observé uniquement chez les rongeurs a été l'aspect granuleux du cytoplasme des cellules médullaires du rein associé à une déplétion potassique rénale. On n'a pas évalué de doses sans effet à l'égard de ces modifications microscopiques. 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, les modifications gastriques ont été observées à des doses faibles, soit à partir de 0,2 mg/kg/jour, dans une étude de 1 mois, mais ont disparu avec la poursuite du traitement; elles étaient absentes après un an de traitement chez les animaux qui avaient reçu des doses pouvant atteindre 2 mg/kg/jour. Dans une étude de 1 mois menée chez des singes, cette modification gastrique a été notée à une dose de 50 mg/kg/jour administrée par voie orale, mais aucun effet n'a été observé à une dose de 10 mg/kg/jour administrée par voie orale, ou lorsqu'une dose de 0,4 mg/kg/jour (environ 5 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain) a été appliquée par voie topique dans l'œil pendant 1 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 minimales et non progressives de certains paramètres de la lignée érythrocytaire ont été observées à des concentrations plasmatiques de dorzolamide de 50 ng/mL chez les chiens et de 1 660 ng/mL chez les singes. Les concentrations plasmatiques de dorzolamide chez les humains qui reçoivent la dose ophtalmique maximale recommandée sont, en règle générale, ≤ 5 ng/mL.

Cancérogénicité :

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 équivalentes 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'augmentation de la fréquence 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, résultant d'une augmentation des concentrations de sodium, de potassium et de cristaux dans l'urine ainsi que d'une hausse du pH urinaire, toutes ces modifications étant provoquées 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, lesquels sont inertes lorsqu'ils sont administrés sous forme de sels de calcium.

Aucune modification dans l'urothélium de la vessie n'a été observée chez les 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 (chez les rats, les modifications de l'urothélium de la vessie sont survenues moins d'un mois après une administration par voie orale). En outre, les singes auxquels on avait administré par voie topique dans l'œil une dose de 0,4 mg/kg/jour (~ 5 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain) pendant 1 an n'ont présenté aucune modification de l'urothélium vésical.

Génotoxicité

Le chlorhydrate de dorzolamide s'est révélé dépourvu de potentiel mutagène selon les évaluations effectuées à l'aide des 5 épreuves suivantes : (1) épreuves cytogénétiques *in vivo* (souris) à des doses allant jusqu'à 500 mg/kg/jour (6 250 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain); (2) recherche d'aberrations chromosomiques *in vitro*; (3) épreuve par élution alcaline; (4) épreuve V-79 (doses allant jusqu'à 10 μ M); et (5) test d'Ames, au cours duquel la plus forte concentration de chlorhydrate de dorzolamide utilisée, 10 000 μ g/boîte de Petri, n'a pas causé une augmentation d'au moins le double du nombre de

révertants dans les souches de *S. typhimurium* et de *E. coli* utilisées pour les tests.

Toxicologie de la reproduction et du développement :

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

Aucune malformation fœtale liée au traitement n'a été constatée dans les études de toxicité du chlorhydrate de dorzolamide pour le développement de la progéniture des rats qui avaient reçu par voie orale des doses orales allant jusqu'à 10 mg/kg/jour (125 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain). Des études de toxicité du chlorhydrate de dorzolamide sur le développement chez le lapin ayant reçu par voie orale des doses $\geq 2,5$ mg/kg/jour (31 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain) ont révélé des malformations vertébrales. Ces malformations se sont produites seulement aux doses provoquant une acidose métabolique qui a donné lieu à une diminution du gain pondéral chez les mères et une diminution du poids chez les fœtus. Ces malformations, observées uniquement à des doses toxiques pour la mère, semblent être un effet de classe relié à un déséquilibre électrolytique et acido-basique, telle une diminution du taux de HCO_3^- veineux, une baisse du pH veineux et une diminution de la kaliémie. Aucune malformation liée 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, provoque 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 allaitantes, 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 7,5 mg/kg/jour (94 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain). On a également observé un léger retard de 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 (soit 94 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain).

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. TRUSOPT^{MD} (solution ophtalmique, 2 % poids/volume), numéro de contrôle de la présentation : 260545, Monographie de produit, Elvium Life Sciences (11 JUILLET 2022).

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

Pr DORZOLAMIDE PF

Solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide (sans conservateur)

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à utiliser **DORZOLAMIDE PF** 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 PF**.

Pourquoi DORZOLAMIDE PF est-il utilisé?

DORZOLAMIDE PF réduit la pression intraoculaire chez les personnes souffrant de maladies comme l'hypertension oculaire ou le glaucome à angle ouvert.

DORZOLAMIDE PF ne contient pas de conservateur. Il pourrait vous être prescrit si vous présentez une sensibilité à un conservateur.

Comment DORZOLAMIDE PF agit-il?

DORZOLAMIDE PF appartient à un groupe de médicaments appelés « inhibiteurs de l'anhydrase carbonique ». DORZOLAMIDE PF agit en diminuant la production de liquide au niveau de l'œil. Ce processus contribue à réduire la pression dans l'œil.

Quels sont les ingrédients de DORZOLAMIDE PF?

Ingrédients médicinaux : dorzolamide (présent sous forme de sel de chlorhydrate)

Ingrédients non médicinaux : hydroxyéthylcellulose, mannitol, citrate de sodium dihydraté, hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH), et eau pour injection.

DORZOLAMIDE PF se présente sous les formes posologiques suivantes :

Solution : 2 % dorzolamide (chlorhydrate de dorzolamide)

N'utilisez pas DORZOLAMIDE PF si :

- vous êtes allergique à l'un de ses composants (voir : Quels sont les ingrédients de DORZOLAMIDE PF?);
- vous avez des troubles rénaux graves;
- vous prenez actuellement des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie orale.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre DORZOLAMIDE PF, 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 :

- souffrez actuellement d'une autre maladie ou avez eu des problèmes médicaux dans le passé, y compris des troubles oculaires (affectant la cornée), ou avez subi une intervention chirurgicale oculaire;
- êtes allergique à certains médicaments;
- portez des verres de contact; dans ce cas, vous devriez consulter votre professionnel de la santé avant d'utiliser DORZOLAMIDE PF. On ne doit pas utiliser DORZOLAMIDE PF pendant que l'on porte des verres de contact (souples). Il faut retirer les verres de contact avant l'administration et attendre au moins 15 minutes avant de les replacer;
- êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir;
- allaitez ou avez l'intention de le faire;
- avez actuellement ou avez eu des troubles hépatiques;
- avez actuellement ou avez eu des troubles rénaux.

Autres mises en garde que vous devez connaître :

Vous pourriez remarquer, immédiatement après l'administration de DORZOLAMIDE PF dans votre œil, que votre vision se brouille pendant un certain temps. Ne conduisez pas de véhicule et n'utilisez pas d'outils ou de machinerie jusqu'à ce que votre vision soit nette.

DORZOLAMIDE PF n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans.

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 douce.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions avec DORZOLAMIDE PF :

- Autres médicaments (y compris des gouttes pour les yeux) que vous utilisez ou avez l'intention d'utiliser;
- Autres médicaments en vente libre;
- Autres inhibiteurs de l'anhydrase carbonique;
- AAS (acide acétylsalicylique) à fortes doses;
- Groupe de médicaments appelés « sulfamides ».

Comment dois-je utiliser DORZOLAMIDE PF?

- Ne commencez pas à prendre d'autres médicaments sans en avoir d'abord discuté avec votre professionnel de la santé.
- Si vous utilisez d'autres gouttes ophtalmiques, il faut attendre au moins dix minutes entre les administrations.

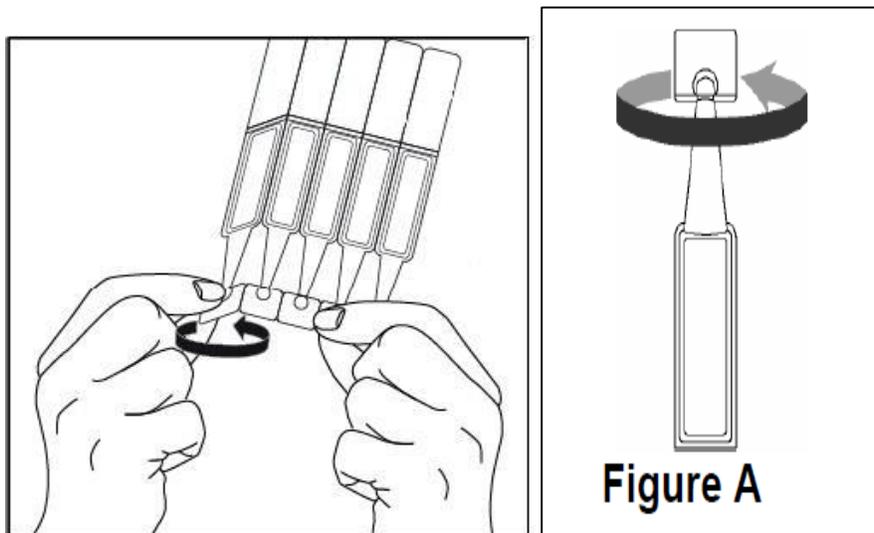
- Si vous utilisez DORZOLAMIDE PF en même temps qu'un bêta-bloquant sous forme de gouttes ophtalmiques, la posologie de DORZOLAMIDE PF consiste alors en une goutte administrée dans l'œil atteint le matin et le soir.
- Ne modifiez pas la façon dont vous prenez votre médicament sans en parler d'abord avec votre professionnel de la santé. Si vous devez cesser de prendre ce médicament, consultez votre professionnel de la santé immédiatement.

DORZOLAMIDE PF

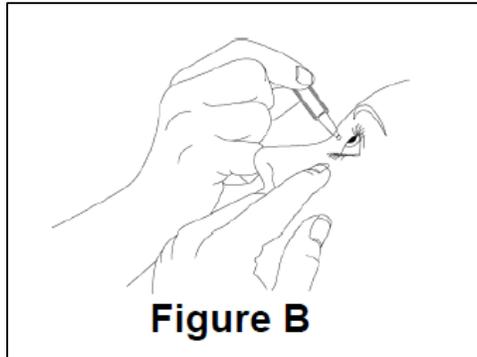
Administrez DORZOLAMIDE PF immédiatement après l'ouverture du contenant à dose unique. Jetez le reste de la solution immédiatement après l'administration.

Directives d'utilisation :

1. Ouvrez la poche en aluminium qui renferme les contenants à dose unique.
2. Retirez un contenant de la languette et brisez l'embout, tel qu'il est illustré à la Figure A.



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



4. Appliquez une goutte dans l'œil ou les yeux atteints conformément aux directives de votre professionnel de la santé. Chaque contenant renferme suffisamment de solution pour les deux yeux.
5. Après l'application, jetez le contenant même s'il reste de la solution.
6. Conservez les contenants restants dans la poche en aluminium et utilisez-les dans les 15 jours qui suivent.

Dose habituelle :

Votre médecin vous dira quelle dose vous devez prendre et pendant combien de temps vous devez utiliser DORZOLAMIDE PF.

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

Surdosage :

Si vous ou une personne dont vous prenez soin pensez avoir pris une trop grande quantité de DORZOLAMIDE PF, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Il est important d'appliquer DORZOLAMIDE PF comme il a été prescrit par votre médecin. Si vous oubliez une dose, administrez-la dès que possible. Cependant, s'il est presque temps d'administrer la dose suivante, ne prenez pas la dose oubliée et continuez en prenant la dose suivante prévue.

Quels sont les effets secondaires possibles associés à DORZOLAMIDE PF?

Cette liste ne comprend pas tous les effets secondaires possibles que vous pouvez ressentir lorsque vous utilisez DORZOLAMIDE PF. Si vous ressentez tout effet secondaire qui ne fait pas partie de la liste, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Vous pourriez présenter des symptômes oculaires, tels que :

- une sensation de brûlure et des picotements;
- une vision brouillée;
- une démangeaison;
- un larmoiement;
- une rougeur des yeux;
- une douleur oculaire;
- un gonflement au niveau des paupières;
- la formation de croûtes au niveau des paupières;
- une irritation au niveau des paupières;
- une sensibilité à la lumière;
- une sensation de présence d'un corps étranger dans l'œil.

Les autres effets indésirables possibles sont, entre autres :

- un goût amer dans la bouche après l'administration des gouttes ophtalmiques;
- des maux de tête;
- des saignements de nez;
- une sécheresse de la bouche;
- une irritation de la gorge;
- des nausées;
- de la fatigue;
- des étourdissements;
- un engourdissement ou des picotements au niveau de la peau;
- une démangeaison cutanée.

Si une personne avale le contenu d'une ampoule, communiquez avec votre professionnel de la santé immédiatement.

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
	Cas graves uniquement	Tous les cas	
INCONNU			
Réactions allergiques : éruption cutanée; urticaire; gonflement de la bouche, de la gorge et des lèvres; difficulté à respirer; peau bleutée; choc; perte			√

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
	Cas graves uniquement	Tous les cas	
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			√
Épidermolyse bulleuse toxique (réaction cutanée grave) : rougeur, cloques et/ou desquamation de grandes surfaces de la peau			√
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 pénible 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.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit 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.html](https://www.canada.ca/fr/sante/medeffet-canada.html)) pour obtenir des renseignements sur la manière de faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou

- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Contactez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Conserver entre 15 °et 25 °C. Ne pas congeler. Protéger de la lumière. Conserver dans une pochette protectrice en aluminium.

Après l'ouverture de la poche, conserver les autres contenants à usage unique dans la poche en aluminium pour les protéger de la lumière. Jeter les contenants inutilisés 15 jours après avoir ouvert la poche.

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

Pour en savoir davantage au sujet de DORZOLAMIDE PF :

- Consultez votre professionnel de la santé.
- Veuillez consulter la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada à l'adresse (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>). Vous pouvez également l'obtenir en composant le 1-800-715-6915.

Ce feuillet a été préparé par Micro Labs Limited.

Dernière révision : Le 5 octobre 2023