

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC LES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

PrDORZOLAMIDE-TIMOLOL PF

Solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol
(sans conservateur)

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

USP

Traitement d'une pression intraoculaire élevée

Inhibiteur topique de l'anhydrase carbonique et bêta-bloquant topique

Fabriqué par :
Micro Labs Limited
Bangalore – 560001
INDE

Date d'approbation initiale :
Le 4 octobre 2023

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

Numéro de contrôle de la présentation : 255253

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.....	6
4.5 Dose oubliée.....	6
5 SURDOSAGE.....	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.....	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.....	13
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	13
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	13
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques.....	14
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché.....	15
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-plante médicinale.....	17
9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire.....	17
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	17
10.1 Mode d'action.....	17
10.3 Pharmacocinétique.....	17
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....	20

12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	20
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE		21
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUE.....	21
14	ESSAIS CLINIQUES.....	22
	14.1 Essais cliniques par indication	22
15	MICROBIOLOGIE.....	29
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	29
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	33
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT		34

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

DORZOLAMIDE-TIMOLOL PF (solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol) sans conservateur (sans chlorure de benzalkonium comme conservateur) est indiqué pour le traitement d'une pression intraoculaire (PIO) élevée chez les patients présentant :

- une hypertension oculaire
- un glaucome à angle ouvert

lorsqu'une thérapie concomitante est appropriée.

DORZOLAMIDE-TIMOLOL PF est indiqué pour les patients qui peuvent présenter une sensibilité à un conservateur ou pour les patients chez qui une solution sans conservateur est recommandée. Pour de plus amples renseignements, veuillez consulter les sections [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [14 ESSAIS CLINIQUES](#).

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les enfants. Santé Canada ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation chez les enfants et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Aucune différence globale quant à l'efficacité et à l'innocuité du produit n'a été observée entre les personnes âgées et les patients plus jeunes; cependant, on ne peut pas écarter la possibilité d'une sensibilité plus élevée chez certains patients âgés (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

DORZOLAMIDE-TIMOLOL PF est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATION, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- Chez les patients qui présentent une affection respiratoire réactionnelle, un bronchospasme, y compris l'asthme bronchique ou des antécédents d'asthme bronchique, ou une bronchopneumopathie chronique obstructive.
- Chez les patients qui présentent une bradycardie sinusale, un bloc sino-atrial, un bloc

atrio-ventriculaire du 2^e ou du 3^e degré, une insuffisance cardiaque manifeste ou un choc cardiogénique.

- Chez les patients qui présentent une insuffisance rénale grave (ClCr < 0,5 mL/s), car le chlorhydrate de dorzolamide et son métabolite sont excrétés principalement par les reins. La solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol n'a pas été évaluée et n'est pas recommandée chez ces patients.
- Chez les patients prenant un inhibiteur 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 de maléate de timolol 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

- Lorsque l'on veut substituer DORZOLAMIDE-TIMOLOL PF à d'autres agents antiglaucomateux ophtalmiques, il faut cesser le traitement précédent en administrant la dose quotidienne appropriée, puis commencer le traitement par DORZOLAMIDE-TIMOLOL PF le lendemain.
- Dans les cas où plus d'un agent ophtalmique topique est utilisé, il faut attendre au moins dix minutes entre l'administration de DORZOLAMIDE-TIMOLOL PF et celle de l'autre agent.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

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

Un essai clinique comparatif de 3 mois visant à comparer la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol sans préservateur et la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol (avec préservateur) a été menée auprès de patients adultes. 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 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](#).

Lorsque l'on veut substituer DORZOLAMIDE-TIMOLOL PF à d'autres agents antiglaucomateux topiques, il faut cesser le traitement précédent en administrant la dose quotidienne appropriée, puis commencer le traitement par DORZOLAMIDE-TIMOLOL PF le lendemain.

- 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.

On peut réduire l'absorption générale du médicament en pratiquant une occlusion lacrymonasale ou en fermant les paupières pendant 2 minutes. Il peut en résulter une augmentation de l'activité locale.

Si le patient a de la difficulté à utiliser la solution ophtalmique DORZOLAMIDE-TIMOLOL PF, l'aide d'un membre de la famille ou d'un soignant peut s'avérer nécessaire.

4.5 Dose oubliée

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

5 SURDOSAGE

On ne dispose pas de données en ce qui concerne le surdosage à la suite de l'ingestion accidentelle ou délibérée de la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol chez l'humain.

Quelques comptes rendus de surdosage accidentel avec la solution ophtalmique de maléate de timolol font mention de réactions générales semblables à celles observées avec les bêta-bloquants, notamment des étourdissements, des céphalées, une dyspnée, une bradycardie, un bronchospasme et un arrêt cardiaque. Les signes et les symptômes les plus susceptibles de se produire en cas de surdosage avec le dorzolamide sont un déséquilibre électrolytique, l'apparition d'une acidose et, peut-être aussi, des effets sur le système nerveux central (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Le traitement doit être symptomatique et de soutien. Les taux des électrolytes sériques (en particulier le potassium) et le pH sanguin doivent être surveillés. Des études ont montré que le timolol n'est pas facilement éliminé par dialyse.

Les mesures thérapeutiques particulières dans les cas de surdosage au maléate de timolol sont présentées ci-dessous à titre de référence.

Lavage gastrique : Si ingéré.

Bradycardie symptomatique : Administrer du sulfate d'atropine par voie intraveineuse à raison

de 0,25 mg à 2 mg, afin d'obtenir un blocage vagal. Si la bradycardie persiste, administrer avec prudence du chlorhydrate d'isoprotérénol par voie intraveineuse. En dernier recours, il faut envisager l'implantation d'un stimulateur cardiaque par voie transveineuse.

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

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

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

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

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
Ophthalmique	Solution, chaque mL renferme 20 mg de dorzolamide et 5 mg de timolol.	Hydroxyéthylcellulose, mannitol, citrate de trisodium dihydraté (citrate de sodium), hydroxyde de sodium et eau pour injection DORZOLAMIDE-TIMOLOL PF ne contient pas de chlorure de benzalkonium.

DORZOLAMIDE-TIMOLOL PF est une solution aqueuse claire, incolore ou presque incolore, isotonique, tamponnée et légèrement visqueuse. Chaque millilitre de DORZOLAMIDE-TIMOLOL PF contient 20 mg de dorzolamide (22,3 mg de chlorhydrate de dorzolamide) et 5 mg de timolol (6,83 mg de maléate de timolol) comme ingrédients actifs.

DORZOLAMIDE-TIMOLOL PF est offert en contenants à dose unique, translucides en polyéthylène de basse densité (sans additif), renfermés dans un sachet en aluminium. Cette

formulation est emballée dans une boîte comme suit :

Étiquette du sachet	15 contenants à dose unique de 0,2 mL
Boîte de 60 contenants à dose unique	4 sachets de 15 contenants à dose unique de 0,2 mL
Boîte de 180 contenants à dose unique	12 sachets de 15 contenants à dose unique de 0,2 mL

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Comme c'est le cas avec d'autres agents ophtalmiques administrés par voie topique, les principes actifs de ce médicament peuvent être absorbés par l'organisme. Le dorzolamide est un sulfamide et le timolol est un bêta-bloquant. Par conséquent, les effets indésirables observés après l'administration orale des sulfamides ou des bêta-bloquants peuvent survenir à la suite de l'administration topique, y compris des réactions sévères telles que le syndrome de Stevens-Johnson et l'épidermolyse bulleuse toxique.

Si des signes de réactions graves ou d'hypersensibilité surviennent, il faut interrompre l'utilisation de ce produit.

Les patients présentant un glaucome aigu à angle fermé requièrent d'autres interventions thérapeutiques en plus de l'administration d'agents hypotenseurs oculaires. La solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol n'a pas été étudiée chez des patients présentant un glaucome aigu à angle fermé.

Carcinogénèse et mutagenèse

Cancérogénicité

Chlorhydrate de dorzolamide

Les résultats d'études portant sur l'administration par voie orale de chlorhydrate de dorzolamide à des rats Sprague-Dawley mâles et femelles ont montré la présence de papillomes vésicaux chez les rats mâles dans le groupe recevant la dose la plus élevée, soit 20 mg/kg/jour, ainsi que l'absence de tumeur reliée au traitement chez des souris mâles et femelles qui avaient reçu par voie orale des doses pouvant atteindre 75 mg/kg/jour.

Maléate de timolol

Les résultats d'études portant sur l'administration de maléate de timolol chez des rats ont montré une augmentation de la fréquence de phéochromocytomes surrenaliens chez les rats mâles qui avaient reçu 300 mg/kg/jour ainsi que de l'incidence des tumeurs pulmonaires bénignes et malignes, des polypes utérins bénins et des adénocarcinomes mammaires chez les souris femelles qui avaient reçu 500 mg/kg/jour.

Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

Mutagénicité

Chlorhydrate de dorzolamide

Le chlorhydrate de dorzolamide s'est révélé dépourvu d'effet potentiel mutagène selon les évaluations effectuées.

Maléate de timolol

Le maléate de timolol s'est révélé dépourvu d'effet potentiel mutagène selon les évaluations effectuées.

Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

Appareil cardiovasculaire

En raison du composant maléate de timolol, il est nécessaire de maîtriser l'insuffisance cardiaque avant d'instaurer un traitement par DORZOLAMIDE-TIMOLOL PF (chlorhydrate de dorzolamide et maléate de timolol).

Chez les patients présentant des antécédents de maladie cardiaque, y compris l'insuffisance cardiaque, il faut surveiller l'apparition de signes d'aggravation de la maladie et vérifier la fréquence du pouls.

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 cardiaques ont été rapportées après l'administration de la solution ophtalmique de maléate de timolol, y compris des décès attribuables à un bronchospasme chez les asthmatiques et, rarement, des décès liés à l'insuffisance cardiaque.

Les patients atteints d'un trouble grave de la circulation sanguine périphérique (p. ex., une forme grave de la maladie ou du syndrome de Raynaud) doivent être traités avec prudence.

Contamination

Pour diminuer 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, car la solution risque alors d'être contaminée par des bactéries. Cela peut provoquer des infections oculaires, ce qui pourrait entraîner des lésions oculaires graves et même une perte de la vision. Il faut éviter que l'embout du contenant ne touche une surface quelconque.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

La prudence est requise lors de la conduite d'un véhicule motorisé ou lors de l'opération d'une machine dangereuse.

Système endocrinien/métabolisme

Masquage des symptômes d'hypoglycémie chez les patients atteints de diabète sucré

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

Masquage de la thyrotoxicose

Les bêta-bloquants peuvent masquer certains signes cliniques de l'hyperthyroïdie (p. ex., la tachycardie). Aussi, les patients chez qui une thyrotoxicose peut se manifester doivent faire l'objet d'une attention particulière afin que la prise de bêta-bloquants ne soit pas interrompue brusquement, ce qui pourrait déclencher une crise thyrotoxique.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

La solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol n'a pas été évaluée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique et devrait, par conséquent, être utilisée avec prudence chez ces patients.

Système immunitaire

Réactions immunitaires et hypersensibilité

Dans les études cliniques, des réactions indésirables au niveau de l'œil, en particulier une conjonctivite et des réactions palpébrales, ont été rapportées avec 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. Des réactions similaires ont été rapportées lors de l'administration de la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol. Si de telles réactions se manifestent, il faut envisager d'interrompre le traitement par DORZOLAMIDE-TIMOLOL PF.

Les patients qui ont des antécédents d'atopie ou de réactions anaphylactiques graves à l'égard d'une variété d'allergènes peuvent, au cours d'un traitement par des bêta-bloquants, présenter des réactions plus prononcées à la suite de contacts répétés avec ces allergènes, que ce soit de façon accidentelle, ou dans un contexte diagnostique ou thérapeutique. Il est possible également que ces patients ne répondent pas au traitement des réactions anaphylactiques avec les doses usuelles d'épinéphrine.

Surveillance et épreuves de laboratoire

La solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol n'a pas été reliée à des perturbations électrolytiques importantes du point de vue clinique.

Systeme nerveux

Faiblesse musculaire

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

Insuffisance vasculaire cérébrale

En raison des effets possibles des bêta-bloquants sur la tension artérielle et le pouls, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre ces médicaments à des patients souffrant d'insuffisance vasculaire cérébrale. Si des signes ou des symptômes évocateurs d'une baisse du débit sanguin cérébral apparaissent après l'instauration du traitement par DORZOLAMIDE-TIMOLOL PF, il faut songer à un traitement de remplacement.

Yeux

Œdème cornéen

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

Œdème cornéen et décompensation cornéenne irréversible

On a rapporté 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. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on utilise DORZOLAMIDE-TIMOLOL PF chez ce type de patients.

Verres de contact

DORZOLAMIDE-TIMOLOL PF n'a pas été étudié chez les patients portant des verres de contact. Les patients doivent être informés qu'il faut retirer les verres de contact avant d'administrer les gouttes et attendre au moins 15 minutes après l'utilisation avant de les replacer sur l'œil.

Décollement choroïdien

Un décollement choroïdien a été rapporté lors de traitements visant à diminuer l'élaboration de l'humeur aqueuse (p. ex., timolol, acétazolamide) 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.

Considérations périopératoires

Anesthésie chirurgicale

Les avis sont partagés sur la nécessité ou l'utilité de cesser tout traitement par des bêta-bloquants avant une chirurgie lourde. Dans les cas où cela s'avère nécessaire pendant l'intervention, il est possible d'inverser les effets des bêta-bloquants par l'administration de doses suffisantes de stimulants adrénergiques, tels l'isoprotérénol, la dopamine, la dobutamine et le lévartérénol (voir [5 SURDOSAGE](#)).

Appareil respiratoire

Chez les patients atteints de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) légère à modérée, DORZOLAMIDE-TIMOLOL PF doit être administré avec prudence et seulement si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques possibles.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

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

7.1.2 Allaitement

On ne sait pas si le chlorhydrate de dorzolamide est excrété dans le lait maternel chez l'humain. Par contre, le maléate de timolol est décelé dans le lait maternel chez l'humain. À cause du risque de réactions indésirables graves chez le nouveau-né nourri au sein, la mère devrait soit interrompre le traitement, soit cesser d'allaiter, selon l'importance du traitement pour la mère.

Dans une étude sur le chlorhydrate de dorzolamide chez des rates qui allaitent, on a observé des diminutions 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 (soit 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 (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, Santé Canada

n'a pas autorisé d'indication pour la population pédiatrique.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Dans les études cliniques portant sur la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol, 49 % des patients étaient âgés de 65 ans et plus et 13 %, de 75 ans et plus. Dans une étude clinique comparant la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol sans préservateur et la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol avec préservateur, 26 % des patients étaient âgés de plus de 65 ans et 11 %, de 75 ans et plus.

Aucune différence globale quant à l'efficacité et à l'innocuité des produits n'a été observée entre ces patients et les patients adultes plus jeunes; cependant, on ne peut écarter la possibilité d'une sensibilité plus élevée chez certains patients plus âgés.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Des effets indésirables ont été observés avec le chlorhydrate de dorzolamide et le maléate de timolol. Voici donc une liste des effets indésirables qui pourraient survenir à la suite de l'utilisation de DORZOLAMIDE-TIMOLOL PF :

Chlorhydrate de dorzolamide

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

Maléate de timolol (formulation pour administration topique)

Signes et symptômes d'irritation oculaire, y compris une conjonctivite, une blépharite, une kératite et une diminution de la sensibilité de la cornée, sécheresse oculaire; troubles de la vision, y compris des modifications de la réfraction (attribuables, dans certains cas, au retrait du traitement par un myotique), diplopie et ptosis; décollement choroïdien à la suite d'une chirurgie filtrante; acouphène. L'aggravation ou la précipitation de certains troubles cardiovasculaires, pulmonaires ou autres probablement reliés aux effets du blocage général des récepteurs bêta-adrénergiques, ont été rapportées (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Ces troubles sont, entre autres : bradycardie, arythmies, hypotension, syncope, bloc cardiaque, accident vasculaire cérébral, ischémie cérébrale, palpitations, arrêt cardiaque, œdème, claudication, phénomène de Raynaud, froideur des

mains et des pieds. Une insuffisance cardiaque et une hypoglycémie dont les symptômes avant-coureurs avaient été masqués chez les patients présentant un diabète insulino-dépendant ont aussi été signalées, quoique rarement. Dans les essais cliniques, une réduction légère de la fréquence cardiaque au repos a été rapportée chez certains patients; bronchospasme (en particulier chez les patients présentant une maladie bronchospasmodique préexistante); toux; céphalées; asthénie; fatigue; douleur thoracique; alopecie; éruption psoriasiforme ou exacerbation d'un psoriasis; signes et symptômes d'une réaction allergique, y compris une réaction anaphylactique, un œdème angio-neurotique, de l'urticaire, une éruption cutanée locale ou générale; étourdissements; aggravation des signes et des symptômes de myasthénie grave; insomnie; cauchemars; perte de la mémoire; paresthésie; diarrhée; dyspepsie, sécheresse buccale; douleur abdominale; diminution de la libido; maladie de La Peyronie; dysfonction sexuelle; lupus érythémateux disséminé; myalgie.

Maléate de timolol (formulation pour administration orale)

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

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Ainsi, les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Dans les études cliniques, aucun effet indésirable propre à cette association médicamenteuse n'a été rapporté. Les seuls effets indésirables signalés sont ceux qui avaient déjà été rapportés avec le chlorhydrate de dorzolamide et/ou le maléate de timolol. Les effets indésirables courants ont été, en règle générale, légers et n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement.

Au cours d'études cliniques d'une durée pouvant atteindre 15 mois, 1 035 patients ont été traités par la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol. Environ 2,4 % des patients ont dû cesser l'administration de la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol en raison d'effets indésirables oculaires. Environ 1,2 % des patients ont abandonné le traitement à cause d'effets indésirables locaux évoquant une allergie ou une hypersensibilité.

Les effets indésirables reliés au médicament les plus souvent signalés ont été : sensation de brûlure et picotements oculaires (10,7 %), altération du goût (5,8 %), érosion de la cornée (2,0 %), hyperémie conjonctivale (1,8 %), vision brouillée (1,4 %), larmolement (1,0 %) et démangeaison oculaire. Une urolithiase a été rapportée, quoique rarement (0,9 %).

Dans une étude clinique de 3 mois contrôlée par un traitement actif, 131 patients ont reçu la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol sans conservateur. Environ 3,1 % des patients ont dû cesser le traitement par solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol sans conservateur en raison d'effets indésirables. Environ 0,8 % de tous les patients qui ont reçu la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol sans conservateur ont abandonné le traitement à cause d'effets indésirables évoquant une allergie et/ou une hypersensibilité.

Les effets indésirables reliés à la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol sans conservateur les plus souvent signalés ont été : sensation de brûlure et picotements oculaires (16 %) et altération du goût (3,1 %).

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

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

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 et de maléate de timolol.

Dans les études cliniques, on n'a pas observé d'interactions indésirables lorsque la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol a été utilisée en même temps que les médicaments à action générale suivants : inhibiteurs de l'ECA, bloqueurs des canaux calciques, diurétiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens, y compris l'acide acétylsalicylique, et hormones (p. ex., œstrogènes, insuline et thyroxine). Toutefois, on ne doit jamais écarter totalement le risque d'interaction avec un autre médicament.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant ci-après sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Les interactions médicamenteuses suivantes ont été reliées à l'un des composants de

DORZOLAMIDE-TIMOLOL PF, à d'autres bêta-bloquants ou à des sulfamides.

Déséquilibre acido-basique : Le dorzolamide, l'un des composants de DORZOLAMIDE-TIMOLOL PF, 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 rapporté avec l'administration d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie orale et a entraîné, dans certains cas, des interactions médicamenteuses (p. ex., toxicité liée à un traitement par de fortes doses de salicylates). Par conséquent, on doit prendre en considération le risque de telles interactions médicamenteuses chez les patients qui suivent un traitement par DORZOLAMIDE-TIMOLOL PF.

Bloqueurs des canaux calciques ou médicaments provoquant une déplétion des catécholamines : L'administration de la solution ophtalmique de maléate de timolol en même temps que la prise par voie orale de bloqueurs des canaux calciques, de médicaments provoquant une déplétion des catécholamines, d'antiarythmiques, de parasympathomimétiques ou de bêta-bloquants peut entraîner des effets additifs et causer de l'hypotension, des troubles de la conduction atrio-ventriculaire, une insuffisance ventriculaire gauche ou une bradycardie marquée.

Quinidine : Une potentialisation du blocage général des récepteurs bêta-adrénergiques (p. ex., une diminution de la fréquence cardiaque, une dépression) a été observée au cours d'un traitement concomitant par des inhibiteurs du CYP2D6 (p. ex., quinidine et inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine) et le timolol.

Clonidine : Les bêta-bloquants administrés par voie orale peuvent exacerber l'hypertension de rebond qui peut suivre l'arrêt du traitement par la clonidine. Si ces deux médicaments sont utilisés de façon concomitante, il faut cesser l'administration du bêta-bloquant plusieurs jours avant le retrait graduel de la clonidine. Lorsqu'on veut remplacer la clonidine par un bêta-bloquant, il faut attendre plusieurs jours après le retrait de la clonidine avant d'instaurer le traitement par le bêta-bloquant.

Bêta-bloquants : On doit surveiller de près l'état des patients qui reçoivent déjà un bêta-bloquant par voie orale et à qui l'on administre DORZOLAMIDE-TIMOLOL PF afin de déceler tout effet additif sur la PIO, ou encore sur les effets généraux du blocage des récepteurs bêta. L'administration 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 administrée seule n'ait que peu sinon pas d'effet sur le diamètre pupillaire, on a rapporté à l'occasion une mydriase lorsque le maléate de timolol a été administré concurremment avec de l'épinéphrine.

9.5 Interactions médicament-aliment

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

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plante médicinale n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Des modifications importantes du point de vue clinique dans les résultats des analyses courantes de laboratoire ont rarement été reliées à l'administration de maléate de timolol à action générale. De légères augmentations des taux d'azote uréique sanguin et des taux sériques de potassium, d'acide urique et de triglycérides ainsi que de faibles diminutions du taux d'hémoglobine, de l'hématocrite et du taux de HDL-cholestérol ont été observées. Cependant, ces modifications n'étaient ni évolutives ni reliées à des manifestations cliniques.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

DORZOLAMIDE-TIMOLOL PF est la première association de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol pour administration ophtalmique. Chacun de ces deux composants réduit la PIO élevée en diminuant la sécrétion d'humeur aqueuse par des mécanismes différents.

Le chlorhydrate de dorzolamide est un puissant inhibiteur de l'anhydrase carbonique II (AC-II) chez l'humain. L'inhibition de l'anhydrase carbonique au niveau du procès ciliaire de l'œil entraîne une diminution de la sécrétion d'humeur aqueuse, présumément par un ralentissement de la formation d'ions bicarbonate suivi d'une réduction du transport du sodium et des liquides. Le maléate de timolol est un inhibiteur non sélectif des récepteurs bêta-adrénergiques dépourvu d'activité sympathicomimétique intrinsèque importante, d'activité dépressive directe sur le myocarde ou d'effet anesthésique local (activité stabilisatrice de la membrane). L'effet combiné de ces deux agents entraîne une réduction de la PIO plus marquée que celle obtenue avec chacun de ces composants administrés seuls.

Après une administration topique, la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol réduit la PIO élevée, que l'augmentation soit liée ou non à un glaucome. La PIO élevée est un facteur de risque majeur dans la pathogenèse des lésions du nerf optique et l'amputation du champ visuel liées au glaucome. Plus la PIO est élevée, plus le risque d'amputation du champ visuel et de lésions du nerf optique est grand. La solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol réduit la PIO sans provoquer les effets indésirables couramment reliés aux myotiques, tels l'héméralopie, le spasme d'accommodation et la constriction pupillaire.

10.3 Pharmacocinétique

Chlorhydrate de dorzolamide

Absorption :

À la différence des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique administrés par voie orale, le chlorhydrate de dorzolamide, qui est administré par voie topique, exerce ses effets à des doses beaucoup plus faibles, ce qui permet de réduire la concentration du médicament dans la circulation. Après une administration topique, le dorzolamide atteint la circulation générale.

Distribution :

Afin d'évaluer l'inhibition générale potentielle à la suite d'une administration topique d'anhydrase carbonique, on a calculé les concentrations du médicament et de son métabolite dans les globules rouges et dans le plasma, puis mesuré l'inhibition de l'anhydrase carbonique dans les globules rouges. On a observé une accumulation de dorzolamide dans les globules rouges lors d'une administration prolongée en raison d'une fixation sélective sur l'AC-II alors qu'on a noté le maintien de concentrations extrêmement faibles du médicament libre dans le plasma.

Métabolisme :

La substance médicamenteuse mère forme un seul métabolite 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'anhydrase carbonique I (AC-I). Le métabolite s'accumule aussi dans les globules rouges où il se lie surtout 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.

En vue de simuler l'exposition maximale dans la circulation générale après une administration 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 lors de l'administration oculaire topique du chlorhydrate de dorzolamide à 2 %, 3 fois par jour (f.p.j.). Le dorzolamide et son métabolite ont atteint l'état d'équilibre en 4 et 13 semaines, respectivement, et les observations suivantes ont été rapportées :

- 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, la concentration de dorzolamide s'est rapprochée du taux équivalant à la capacité de fixation de l'AC-II (20 à 25 µM) et celle du métabolite s'est

située aux environs de 12 à 15 μM , soit bien au-dessous du taux équivalant à la capacité de fixation de l'AC-I (125 à 155 μM);

- Dans les globules rouges, l'inhibition de l'activité de l'AC-II et celle de l'activité totale de l'anhydrase carbonique ont été inférieures aux seuils d'inhibition présumés nécessaires pour obtenir un effet sur la fonction rénale et la respiration.

Maléate de timolol

Absorption :

Dans une étude en vue de déterminer les concentrations plasmatiques de médicament chez six sujets, on a calculé l'exposition générale au timolol après deux administrations quotidiennes par voie topique d'une solution ophtalmique de maléate de timolol à 0,5 %. La concentration plasmatique maximale moyenne a été de 0,46 ng/mL après l'administration du matin et de 0,35 ng/mL après celle de l'après-midi.

On a estimé que la biodisponibilité générale du timolol à la suite d'une administration intraoculaire équivalait à environ 50 % des concentrations plasmatiques (10 à 20 ng/mL) mesurées après une dose de 5 mg administrée par voie orale.

Distribution :

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

Métabolisme :

Le maléate de timolol (isomère optique S[-]) subit un métabolisme important à la suite d'une administration orale ou ophtalmique. Si l'on se fonde sur le métabolisme de la débrisoquine, on peut présumer que le métabolisme du timolol est régi en majeure partie par l'isoenzyme 2D6 du cytochrome P450. Le dorzolamide est éliminé surtout par excrétion urinaire sous forme inchangée. La voie métabolique utilisée par le dorzolamide (isoenzymes 2C9, 2C19 et 3A4 du cytochrome P450) est différente de celle empruntée par le timolol. Des études *in vitro* utilisant des microsomes d'hépatocytes humains ont montré que le dorzolamide à des concentrations pouvant atteindre 200 μM n'affecte pas le métabolisme du timolol. Par conséquent, il est peu probable que l'administration conjointe de timolol et de dorzolamide affecte l'exposition générale à l'un ou l'autre de ces médicaments. Le timolol se fixe modérément (< 60 %) aux protéines plasmatiques.

Élimination :

Le médicament et ses métabolites (dérivés hydroxyéthylaminé et hydroxyéthylglycolaminé ainsi qu'un troisième métabolite mineur issu de l'hydroxylation d'un groupement méthyl terminal sur la fraction tertiaire butylaminée) sont excrétés principalement par les reins.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver le produit entre 20 °C et 25 °C (68 °F et 77 °F). Ne pas congeler. Protéger de la lumière. Conserver dans un sachet de protection en aluminium.

Après l'ouverture du sachet, conservez les autres contenants à dose unique dans le sachet en aluminium pour les protéger de la lumière. Jetez les contenants inutilisés 15 jours après avoir ouvert le sachet.

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

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il faut éviter de toucher l'œil, le pourtour de l'œil ou toute autre surface avec l'embout du contenant.

Si vous utilisez DORZOLAMIDE-TIMOLOL PF, vous devez jeter le contenant et le reste de la solution après chaque utilisation.

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

DORZOLAMIDE-TIMOLOL PF renferme du chlorhydrate de dorzolamide et du maléate de timolol.

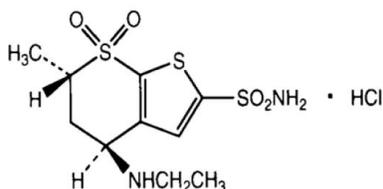
Chlorhydrate de dorzolamide

Dénomination commune : 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 : $C_{10}H_{16}N_2O_4S_3 \cdot HCl$, 360,91 g/mol

Formule structurale :



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. Le point de fusion est d'environ 264 °C. Son pouvoir rotatoire spécifique est de $\alpha_{25}^D (C = 1, \text{eau}) = \sim -17^\circ$.

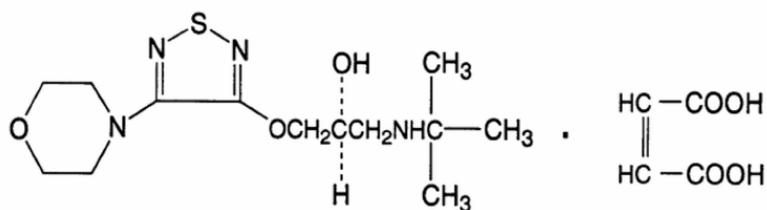
Maléate de timolol

Dénomination commune : 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) (sous forme de sel).

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{13}H_{24}N_4O_3S \cdot C_4H_4O_4$, 432,50 g/mol

Formule structurale :



Propriétés physicochimiques : Le maléate de timolol est un inhibiteur des récepteurs bêta-adrénergiques. Il possède un atome asymétrique de carbone dans sa structure et se présente sous la forme d'isomère lévogyre. Le maléate de timolol est une poudre cristalline blanche, inodore, soluble dans l'eau, le méthanol et l'alcool. Le point de fusion se situe 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 (PIO) élevée

N° de l'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
Étude 1	Étude multicentrique de 3 mois avec répartition aléatoire, menée à double insu et en mode parallèle, avec comparateur actif	Solution ophtalmique de dorzolamide à 2,0 %/timolol à 0,5 % (solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol) 2 f.p.j., pendant 3 mois Solutions ophtalmiques de dorzolamide à 2,0 % et de timolol à 0,5 % (traitement concomitant) 2 f.p.j., pendant 3 mois	299	63,1 ans (23-84)	H : 113 F : 186
Étude 2	Étude clinique multicentrique de 3 mois avec	Solution ophtalmique de dorzolamide à 2,0 %/timolol à 0,5 %	335	62,0 ans (27-84)	H : 171 F : 164

	répartition aléatoire, menée à double insu et en mode parallèle, avec comparateur actif	(solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol) 2 f.p.j., pendant 3 mois Solution ophtalmique de dorzolamide à 2,0 % 3 f.p.j., pendant 3 mois Solution ophtalmique de timolol à 0,5 % 2 f.p.j., pendant 3 mois			
Étude 3	Étude multicentrique de 3 mois avec répartition aléatoire, menée à double insu et en mode parallèle, avec comparateur actif	Solution ophtalmique de dorzolamide à 2,0 %/timolol à 0,5 % (solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol) 2 f.p.j., pendant 3 mois Solution ophtalmique de dorzolamide à 2,0 % 3 f.p.j., pendant 3 mois Solution ophtalmique de timolol à 0,5 % 2 f.p.j., pendant 3 mois	253	63,7 ans (28-88)	H : 111 F : 142
Étude 4	Étude clinique multicentrique de 3 mois avec répartition aléatoire, menée à double insu et en mode parallèle, avec phase de prolongation ouverte de 9 mois	Solution ophtalmique de dorzolamide à 2,0 %/timolol à 0,5 % (solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol) 2 f.p.j. Solutions ophtalmiques de dorzolamide à 2,0 % et de timolol à 0,5 % (traitement concomitant) 2 f.p.j.	242	61,2 ans (22-84)	H : 121 F : 121
Étude 5	Étude clinique de	Solution ophtalmique de dorzolamide à	261	56,0 ans	H : 107 F : 154

	3 mois avec répartition aléatoire, menée à double insu et en mode parallèle	2,0 %/timolol à 0,5 % (solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol sans conservateur) 2 f.p.j. Solution ophtalmique de dorzolamide à 2,0 %/timolol à 0,5 % (solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol avec conservateur) 2 f.p.j.			
--	---	--	--	--	--

Des études cliniques (études 1 à 5) d'une durée pouvant atteindre 15 mois ont été menées en vue de comparer l'effet d'abaissement de la PIO de la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol administrée 2 fois par jour (le matin et au coucher) à celui du timolol à 0,5 % et du dorzolamide à 2 %, administrés séparément et conjointement, chez des patients présentant un glaucome ou une hypertension oculaire pour qui un traitement concomitant était approprié. La cohorte de sujets comportait des patients qui ne suivaient pas de traitement et des patients dont la PIO n'était pas maîtrisée adéquatement par le timolol en monothérapie. L'effet hypotensif de la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol administrée 2 fois par jour sur la pression intraoculaire s'est révélé supérieur à celui d'une monothérapie soit avec le dorzolamide à 2 % administré 3 fois par jour, soit avec le timolol à 0,5 % administré 2 fois par jour. Par ailleurs, l'effet de la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol administrée 2 fois par jour a été équivalent à celui du traitement concomitant par le dorzolamide administré 2 fois par jour et du timolol administré 2 fois par jour.

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

Dans une étude clinique de 3 mois avec répartition aléatoire, menée à double insu et en mode parallèle, les patients ont reçu la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol administrée 2 fois par jour (n = 151), soit le timolol à 0,5 % administré 2 fois par jour plus le dorzolamide à 2 % administré 2 fois par jour (n = 148). Lors de l'effet minimal le matin (heure 0) et de l'effet maximal le matin (heure 2), on a observé chez les patients traités par la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol une réduction de la PIO équivalente à celle notée chez les patients à qui on avait administré chacun des deux composants de façon concomitante. Des réductions de la PIO ont été observées par rapport aux valeurs de départ, soit celles obtenues après 2 semaines de monothérapie par le timolol à 0,5 % administré 2 fois par jour (étude 1, tableau 3).

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

Paramètre d'évaluation principal	Valeur associée et signification statistique pour le médicament à des doses particulières	Valeur associée et signification statistique pour le comparateur actif ^a
Réduction moyenne additionnelle de la PIO par rapport à celle obtenue au départ avec le timolol (mmHg) _b [% moyen de réduction de la PIO]	Jour 90 (heure 0) : 4,2 [16,3 %] Jour 90 (heure 2) : 5,4 [21,6 %]	Jour 90 (heure 0) : 4,2 [16,3 %], $p > 0,05$ c. la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol Jour 90 (heure 2) : 5,4 [21,8 %], $p > 0,05$ c. la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol
a. Comparateur actif : timolol à 0,5 % 2 fois par jour + dorzolamide à 2,0 % 2 fois par jour b. Pour être admissibles à l'étude, les patients devaient présenter une PIO ≥ 22 mmHg.		

Comparaison avec la monothérapie (après un sevrage thérapeutique)

Dans une étude clinique d'une durée de 3 mois avec répartition aléatoire, menée à double insu et en mode parallèle, on a comparé la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol administrée 2 fois par jour (n = 114) au timolol à 0,5 % administré seul 2 fois par jour (n = 112) et au dorzolamide à 2 % administré seul 3 fois par jour (n = 109) à des patients chez qui un traitement concomitant était approprié. Après un sevrage de 3 semaines de tout traitement antérieur destiné à réduire la pression intraoculaire, les patients traités par la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol ont présenté une réduction de la PIO au moment de l'effet minimal le matin (heure 0) et de l'effet maximal le matin (heure 2) qui était supérieure à celle observée chez les patients recevant l'un ou l'autre des médicaments en monothérapie (étude 2, tableau 4).

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

Paramètre d'évaluation principal	Valeur associée et signification statistique pour le médicament à des doses particulières	Valeur associée et signification statistique pour le comparateur actif ^a
Réduction moyenne additionnelle de la PIO par rapport à celle obtenue au départ (mmHg) _b [%]	Jour 90 (heure 0) : 7,7 [27,4 %] Jour 90 (heure 2) : 9,0 [32,7 %]	Dorzolamide à 2,0 % 3 f.p.j. : Jour 90 (heure 0) : 4,6 [15,5 %], $p < 0,001$ c. la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de

moyen de réduction de la PIO]		<p>timolol</p> <p>Jour 90 (heure 2) : 5,4 [19,8 %], $p < 0,001$ c. la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol</p> <p>Timolol à 0,5 % 2 f.p.j. :</p> <p>Jour 90 (heure 0) : 6,4 [22,2 %], $p = 0,003$ c. la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol</p> <p>Jour 90 (heure 2) : 6,3 [22,6 %], $p < 0,001$ c. la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol</p>
<p>a. Comparateur actif : timolol à 0,5 % 2 fois par jour ou dorzolamide à 2,0 % 3 fois par jour</p> <p>b. Pour être admissibles à l'étude, les patients devaient présenter une PIO ≥ 24 mmHg.</p>		

Comparaison avec la monothérapie (après un traitement initial par le timolol)

Dans une étude clinique de 3 mois avec répartition aléatoire, menée à double insu et en mode parallèle auprès de patients dont la PIO élevée n'était pas adéquatement maîtrisée après 3 semaines d'une monothérapie au moyen de timolol à 0,5 % administré 2 fois par jour, les patients traités par la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol 2 fois par jour (n = 104) ont présenté une réduction de la PIO au moment de l'effet minimal le matin (heure 0) et de l'effet maximal le matin (heure 2) qui était supérieure à celle observée chez les patients recevant le timolol à 0,5 % 2 fois par jour en monothérapie (n = 98) ou le dorzolamide à 2,0 % 3 fois par jour en monothérapie (n = 51) (étude 3, tableau 5).

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

Paramètre d'évaluation principal	Valeur associée et signification statistique pour le médicament à des doses particulières	Valeur associée et signification statistique pour le comparateur actif
Réduction moyenne additionnelle de la PIO par rapport à celle obtenue au départ avec le timolol (mmHg) ^b [%]	<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 % 3 f.p.j. :</p> <p>Jour 90 (heure 0) : 1,4 [4,9 %], différence entre les traitements : -5,63</p>

moyen de réduction de la PIO]		<p>IC à 95 % : (-10,15 à -1,12)</p> <p>Jour 90 (heure 2) : 2,0 [7,4 %], différence entre les traitements : -9,71</p> <p>IC à 95 % : (-14,78 à -4,64)</p> <p>Timolol à 0,5 % 2 f.p.j. :</p> <p>Jour 90 (heure 0) : 1,7 [6,7 %], différence entre les traitements : -3,91</p> <p>IC à 95 % : (-7,63 à -0,19)</p> <p>Jour 90 (heure 2) : 1,6 [6,6 %], différence entre les traitements : -11,13</p> <p>IC à 95 % : (-15,35 à -6,90)</p>
-------------------------------	--	--

Études à long terme

Des prolongations en mode ouvert de deux études ont été menées pendant une période pouvant atteindre 12 mois. Au cours de cette période, l'effet favorable de la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol administrée 2 fois par jour sur la PIO a été démontré tout au long de la journée et cet effet s'est maintenu au cours d'un traitement prolongé (étude 4, tableau 6).

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

Paramètre d'évaluation principal	Valeur associée et signification statistique pour le médicament à des doses particulières	Valeur associée et signification statistique pour le comparateur actif ^a
Réduction moyenne additionnelle de la PIO par rapport à celle obtenue au départ avec le timolol (mmHg) ^b [% moyen de réduction 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 0) : 4,1 [15,5 %], $p = 0,990$ c. la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol</p> <p>Jour 90 (heure 2) : 4,9 [19,1 %], $p = 0,997$ c. la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol</p>

	Jour 90 (heure 8) : 3,7 [14,9 %] Mois 12 (heure 0) : 3,5 [13,7 %] Mois 12 (heure 2) : 5,1 [20,5 %]	Jour 90 (heure 8) : 4,3 [17,4 %], $p = 0,967$ c. la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol Mois 12 (heure 0) : 3,2 [12,1 %] Mois 12 (heure 2) : 5,0 [20,0 %]
a. Comparateur actif : timolol à 0,5 % 2 fois par jour et dorzolamide à 2,0 % 3 fois par jour b. Pour être admissibles à l'étude, les patients devaient présenter une PIO ≥ 22 mmHg.		

Étude sur la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol sans préservateur :

Dans une étude contrôlée par un traitement actif, menée à double insu et en mode parallèle auprès de 261 patients présentant une PIO élevée ≥ 22 mmHg dans un œil ou les deux yeux, la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol sans préservateur a entraîné une réduction de la PIO équivalente à celle observée avec la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol avec préservateur (étude 5, tableau 7). Le profil d'innocuité de la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol sans préservateur était semblable à celui de la solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol avec préservateur.

Tableau 7 - Résultats de l'étude 5 dans le traitement de la pression intraoculaire (PIO) élevée

Paramètre d'évaluation principal	Valeur associée et signification statistique pour la solution de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol sans préservateur à des doses particulières	Valeur associée et signification statistique pour la solution de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol avec préservateur ^a
Réduction moyenne additionnelle de la PIO par rapport à celle obtenue au départ avec le timolol (mmHg) ^b [% moyen de réduction de la PIO]	Jour 90 (heure 0) : 2,9 [12,3 %] Jour 90 (heure 2) : 3,1 [14,0 %]	Jour 90 (heure 0) : 2,6 [11,8 %] Jour 90 (heure 2) : 3,2 [14,3 %]
	Différence entre les traitements Jour 90 (heure 0) : -0,31 (IC à 95 % : -0,86 à 0,23) Jour 90 (heure 2) : 0,14 (IC à 95 % : -0,39 à 0,67)	
a. Comparateur actif : solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol avec préservateur b. Pour être admissibles à l'étude, les patients devaient présenter une PIO ≥ 22 mmHg.		

15 MICROBIOLOGIE

DORZOLAMIDE-TIMOLOL PF sans conservateur ne contient pas de chlorure de benzalkonium.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Toxicité aiguë

La DL₅₀ du chlorhydrate de dorzolamide administré par voie orale 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 rates.

La DL₅₀ du maléate de timolol administré par voie orale 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 rates.

Toxicité chronique

Chlorhydrate de dorzolamide et maléate de timolol

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

De même, on n'a observé aucun effet indésirable oculaire chez des singes et des lapins qui avaient reçu conjointement par voie topique des solutions ophtalmiques de chlorhydrate de dorzolamide à 2 % et de maléate de timolol à 0,5 % dans des études de 15 jours et de 1 mois, respectivement.

Maléate de timolol

Aucun effet oculaire indésirable n'a été observé chez des lapins et des chiens qui avaient été traités au moyen d'une solution ophtalmique de maléate de timolol par voie topique dans des études de 1 an et de 2 ans, respectivement.

Chlorhydrate de dorzolamide

Au cours des études portant sur la toxicité de doses orales répétées de chlorhydrate de dorzolamide chez des rongeurs, des chiens et des singes, on a noté les effets décrits ci-dessous :

- Une augmentation de la fréquence d'hyperplasie de l'épithélium urinaire a été observée chez les rats et les souris. Il s'agit d'une réaction spécifique à la classe des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (IAC) chez les rongeurs, attribuable à une augmentation 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 observé de doses sans effet à l'égard de ces modifications microscopiques. Cependant, ces observations sont spécifiques aux rongeurs et n'ont pas été notées chez les singes à des doses, administrées par voie orale, pouvant atteindre 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 1 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 (~5 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain) a été appliquée par voie topique dans l'œil pendant 1 an.
- Un autre effet relié aux doses élevées, observé chez des chiens et des singes (doses $\geq 1,5$ mg/kg/jour et 50 mg/kg/jour, respectivement) dans des études de courte durée, a été une diminution du remodelage osseux, probablement attribuable à l'inhibition de l'anhydrase carbonique dans les ostéoclastes. Des études plus longues effectuées chez des chiens ont démontré que cette modification était transitoire.
- Des diminutions marginales 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 :

Chlorhydrate de dorzolamide

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

augmentation des concentrations de sodium, de potassium et de cristaux dans l'urine ainsi qu'à une hausse du pH urinaire, toutes ces modifications étant provoquées par les IAC. 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, qui sont inertes lorsqu'ils sont administrés sous forme de sels de calcium.

Aucune modification dans l'épithélium de la vessie n'a été observée chez des chiens qui avaient reçu par voie orale pendant 1 an des doses de dorzolamide de 2 mg/kg/jour, ou chez des singes qui avaient reçu par voie orale pendant 1 mois des doses de dorzolamide de 50 mg/kg/jour (chez les rats, les modifications de l'épithélium de la vessie sont survenues en moins de 1 mois après une administration par voie orale). En outre, les singes à qui l'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'épithélium vésical.

Maléate de timolol

Dans une étude de 2 ans portant sur l'administration orale de maléate de timolol chez des rats, on a observé une augmentation significative du point de vue statistique ($p \leq 0,05$) de la fréquence de phéochromocytomes surrenaliens chez les rats mâles qui avaient reçu 300 mg/kg/jour (300 fois la dose orale maximale recommandée chez l'humain, soit 60 mg de timolol, puisqu'une goutte de solution ophtalmique de maléate de timolol à 0,5 % contient environ 0,2 mg de timolol). Des différences similaires n'ont pas été observées chez les rats qui avaient reçu des doses orales équivalant à 25 ou à 100 fois la dose orale maximale recommandée chez l'humain.

Dans des études portant sur le timolol administré par voie orale à des souris pour la durée de leur vie, on a observé une hausse significative sur le plan statistique ($p \leq 0,05$) de l'incidence des tumeurs pulmonaires bénignes et malignes, des polypes utérins bénins et des adénocarcinomes mammaires chez les souris femelles qui avaient reçu du timolol à raison de 500 mg/kg/jour (500 fois la dose maximale recommandée chez l'humain), mais non chez celles qui avaient reçu le timolol à raison de 5 ou de 50 mg/kg/jour. Dans une étude ultérieure menée chez des souris femelles au cours de laquelle les examens à l'autopsie ont été limités à l'utérus et aux poumons, on a également noté une augmentation significative du point de vue statistique de la fréquence des tumeurs pulmonaires chez les souris qui avaient reçu une dose de 500 mg/kg/jour.

L'augmentation de l'apparition des adénocarcinomes mammaires a été reliée à une hausse des taux sériques de prolactine observée chez des souris femelles à la posologie de 500 mg/kg/jour, mais non à celles de 5 ou de 50 mg/kg/jour. Chez les rongeurs, une augmentation de l'incidence des adénocarcinomes mammaires a été reliée à l'administration de plusieurs autres agents thérapeutiques qui entraînent une hausse des taux sériques de prolactine, mais aucune corrélation entre des taux sériques élevés de prolactine et les tumeurs du sein n'a été établie chez l'humain. De plus, chez les femmes adultes qui ont reçu par voie orale du maléate de timolol à des doses pouvant atteindre 60 mg, soit la posologie orale maximale recommandée chez l'humain, on n'a observé aucune modification significative du point de vue clinique des

taux sériques de prolactine.

Génotoxicité

Chlorhydrate de dorzolamide

Le chlorhydrate de dorzolamide s'est révélé dépourvu d'effet potentiel mutagène selon les évaluations effectuées à l'aide des cinq épreuves suivantes : 1) épreuves cytogénétiques *in vivo* (souris) à des doses pouvant atteindre 500 mg/kg/jour (6 250 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain); 2) recherche d'aberrations chromosomiques *in vitro*; 3) épreuve par élution alcaline; 4) épreuve V-79 (à des doses pouvant atteindre 10 µM) et 5) test d'Ames, au cours duquel la concentration de chlorhydrate de dorzolamide la plus élevée, soit 10 000 µg/boîte de Petri, n'a pas été reliée à 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.

Maléate de timolol

Le maléate de timolol s'est révélé dépourvu d'effet potentiel mutagène *in vivo* (souris), selon le test du micronucléus et les épreuves cytogénétiques (doses pouvant atteindre 800 mg/kg), et *in vitro* selon un test de transformation néoplasique (jusqu'à 100 µg/mL). Au moyen du test d'Ames, les concentrations de timolol les plus élevées, soit 5 000 ou 10 000 µg/boîte de Petri, ont été reliées à des augmentations significatives du point de vue statistique ($p \leq 0,05$) du nombre de révertants dans la souche TA 100 utilisée pour le test (dans sept épreuves de réplication), mais non dans les trois autres souches. Dans les épreuves sur la souche TA 100, aucun lien entre la dose et la réponse n'a été mis en évidence de façon constante, et le nombre de révertants dans la souche TA 100 par rapport à la souche témoin n'a pas atteint le double. Un rapport de 2 est habituellement considéré comme le seuil de positivité dans le test d'Ames.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Chlorhydrate de dorzolamide

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 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 : diminution du taux de HCO₃ veineux, baisse du pH veineux et 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 IAC 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 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

Dans les études sur la reproduction et la fertilité chez les rats, on n'a noté aucun effet indésirable du timolol sur la fertilité des mâles et des femelles qui avaient reçu des doses pouvant atteindre 150 fois la dose orale maximale recommandée chez l'humain.

Des études sur la tératogénicité effectuées chez des souris et des lapins recevant du timolol à des doses pouvant atteindre 50 mg/kg/jour (50 fois la dose orale maximale recommandée chez l'humain) n'ont pas révélé d'effet tératogène.

Bien que l'on ait observé chez les rats un retard de l'ossification du fœtus à cette dose, on n'a pas noté d'effets indésirables sur le développement postnatal de la progéniture. À une dose de 1 000 mg/kg/jour (1 000 fois la dose orale maximale recommandée chez l'humain), le timolol s'est révélé toxique pour la mère chez les souris et a entraîné une augmentation du nombre des résorptions fœtales. On a également observé une augmentation de la fréquence des résorptions fœtales chez les lapins à une dose équivalant à 100 fois la dose orale maximale recommandée chez l'humain, mais, dans ce cas, il n'y a pas eu d'effet toxique manifeste pour la mère.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. COSOPT^{MD} (solution ophtalmique, 20 mg/mL et 5 mg/mL), numéro de contrôle de la présentation : 259275, Monographie de produit, Elvium Life Sciences (24 mai 2022).

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

PrDORZOLAMIDE-TIMOLOL PF

**Solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol
(Sans conservateur)**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **DORZOLAMIDE-TIMOLOL PF** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **DORZOLAMIDE-TIMOLOL PF**.

Pourquoi utilise-t-on DORZOLAMIDE-TIMOLOL PF?

DORZOLAMIDE-TIMOLOL PF est utilisé pour traiter une pression intraoculaire trop élevée chez les patients souffrant des maladies suivantes :

- hypertension oculaire;
- glaucome à angle ouvert.

Il est utilisé avec d'autres médicaments. DORZOLAMIDE-TIMOLOL PF ne contient pas de conservateur. Il est utilisé chez les patients qui peuvent présenter une sensibilité aux conservateurs.

Comment DORZOLAMIDE-TIMOLOL PF agit-il?

DORZOLAMIDE-TIMOLOL PF renferme une association de deux médicaments; le premier est un inhibiteur de l'anhydrase carbonique et le second, un bêta-bloquant. Chacun d'entre eux agit différemment pour réduire la pression intraoculaire.

Quels sont les ingrédients de DORZOLAMIDE-TIMOLOL PF?

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

Ingrédients non médicinaux : hydroxyéthylcellulose, mannitol, citrate de trisodium dihydraté (citrate de sodium), hydroxyde de sodium et eau pour injection

DORZOLAMIDE-TIMOLOL PF ne contient pas de chlorure de benzalkonium.

DORZOLAMIDE-TIMOLOL PF est disponible sous les formes posologiques suivantes :

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

N'utilisez pas DORZOLAMIDE-TIMOLOL PF si vous :

- êtes allergique à DORZOLAMIDE-TIMOLOL PF ou à l'un de ses ingrédients. Voir « Quels sont les ingrédients de DORZOLAMIDE-TIMOLOL PF? »;
- avez certains problèmes respiratoires graves, comme l'asthme;
- présentez une maladie pulmonaire chronique obstructive;
- avez un problème cardiaque, comme des battements cardiaques lents ou irréguliers, ou une insuffisance cardiaque;
- avez des troubles rénaux graves;
- prenez actuellement des médicaments appelés « inhibiteurs de l'anhydrase carbonique » par la bouche;
- avez moins de 18 ans.

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

- présentez des troubles pulmonaires ou respiratoires, comme une maladie pulmonaire obstructive chronique;
- avez une faiblesse musculaire au niveau des yeux;
- avez eu des troubles cardiaques, comme une insuffisance cardiaque;
- avez une maladie cardiaque appelée bloc cardiaque du 1^{er} degré;
- êtes allergique aux médicaments, peu importe lesquels;
- êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir;
- allaitez ou avez l'intention de le faire;
- avez ou avez eu des troubles rénaux;
- avez ou avez eu des troubles hépatiques;
- avez ou avez eu des troubles thyroïdiens;
- avez ou avez eu des troubles circulatoires, comme le syndrome de Raynaud;
- souffrez ou avez souffert de diabète ou d'autres troubles glycémiques;
- avez certains problèmes oculaires, comme des lésions à la cornée, ou avez déjà subi une intervention chirurgicale oculaire;
- devez subir une intervention chirurgicale importante, y compris une intervention oculaire, car DORZOLAMIDE-TIMOLOL PF peut modifier les effets de certains médicaments utilisés durant l'anesthésie.

Autres mises en garde que vous devez connaître :

Verres de contact

Si vous portez des verres de contact, vous devez consulter votre professionnel de la santé avant d'utiliser DORZOLAMIDE-TIMOLOL PF. N'utilisez pas DORZOLAMIDE-TIMOLOL PF en portant des

verres de contact souples. Retirez vos verres de contact avant l'application et attendez au moins 15 minutes avant de les replacer.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Après avoir administré DORZOLAMIDE-TIMOLOL PF, vous devez attendre que votre vision ne soit plus floue avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits suivants pourraient interagir avec DORZOLAMIDE-TIMOLOL PF :

- Autres médicaments (y compris des gouttes pour les yeux) que vous utilisez ou avez l'intention d'utiliser;
- Médicaments utilisés pour réduire la tension artérielle, comme la clonidine et les médicaments appelés « bloqueurs des canaux calciques »;
- Médicaments utilisés pour traiter des troubles cardiaques, comme la quinidine et les médicaments appelés « bêta-bloquants »;
- Médicaments utilisés pour traiter le diabète, comme l'insuline ou les hypoglycémiant à administration orale;
- Médicaments utilisés pour traiter la dépression appelés « inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine »;
- Acide acétylsalicylique utilisé pour faire baisser la fièvre ou soulager la douleur;
- Médicaments appelés « sulfamides » utilisés pour traiter les infections bactériennes.

Comment prendre DORZOLAMIDE-TIMOLOL PF :

- Prenez DORZOLAMIDE-TIMOLOL PF en suivant exactement les directives de votre professionnel de la santé.
- Si vous utilisez DORZOLAMIDE-TIMOLOL PF en même temps que d'autres gouttes ophtalmiques, vous devez espacer l'administration des deux médicaments d'au moins 10 minutes.
- Faites attention de ne pas toucher l'œil, les zones avoisinantes de l'œil ou toute autre surface avec l'embout du contenant, car la solution risque alors d'être contaminée par des bactéries. Cela peut provoquer des infections oculaires, ce qui pourrait entraîner des lésions oculaires graves et même une perte de la vision. Évitez que l'embout du contenant ne touche une surface quelconque. Si vous croyez que votre flacon pourrait avoir été contaminé ou si vous présentez une infection oculaire, communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Si vous n'arrivez pas à vous administrer DORZOLAMIDE-TIMOLOL PF, un membre de la famille ou un soignant peut vous aider.
- Si vous utilisez DORZOLAMIDE-TIMOLOL PF, vous devez jeter le contenant et le reste de la solution après chaque utilisation.

DORZOLAMIDE-TIMOLOL PF

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

1. Ouvrez le sachet en aluminium qui renferme les 15 contenants à dose unique. Le sachet contient trois languettes de 5 contenants à dose unique chacune.
2. Retirez un contenant de la languette et ouvrez l'embout du contenant en le tournant, tel qu'illustré.

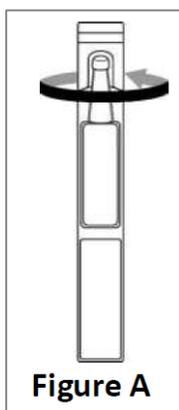


Figure A

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'illustré. **Ne laissez pas le contenant toucher votre œil ou toute autre zone autour de votre œil.** Tenez le flacon de manière à ce que l'embout du contenant soit aligné avec les coins de votre œil, comme le montre la figure ci-dessous.
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.

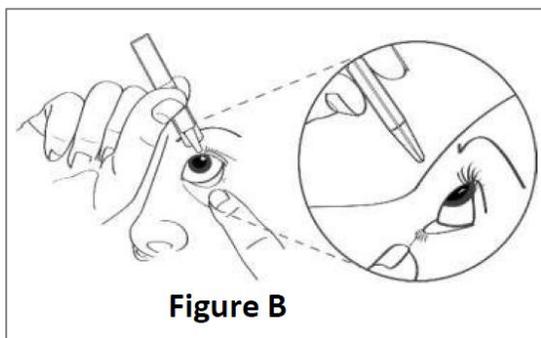
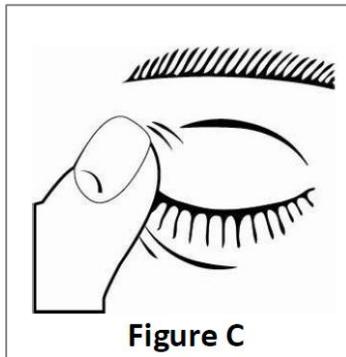


Figure B

- Après l'application, appuyez avec votre doigt sur le coin de l'œil, près du nez (comme illustré), pendant 2 minutes. Ceci permet au DORZOLAMIDE-TIMOLOL PF de demeurer dans votre œil.



- Après l'application, jetez le contenant utilisé même s'il reste de la solution.
- Conservez les contenants restants dans le sachet en aluminium et utilisez-les dans les 15 jours qui suivent.

Dose habituelle :

La posologie habituelle est d'une goutte administrée dans chaque œil atteint deux fois par jour.

Votre professionnel de la santé vous dira la dose exacte de DORZOLAMIDE-TIMOLOL PF que vous devez administrer et pendant combien de temps vous devez le faire.

Surdosage :

Si vous croyez avoir reçu une dose excessive de DORZOLAMIDE-TIMOLOL PF, dont les symptômes peuvent comprendre l'essoufflement, des battements cardiaques lents, des étourdissements et un mal de tête, consultez un professionnel de la santé.

Si vous ou une personne dont vous prenez soin pensez avoir pris une trop grande quantité de DORZOLAMIDE-TIMOLOL PF, communiquez immédiatement avec un 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'administrer DORZOLAMIDE-TIMOLOL PF tel que l'a prescrit votre médecin. Si vous oubliez une dose, administrez-la dès que possible. Cependant, s'il est presque temps

d'administrer la dose suivante, omettez les gouttes oubliées et revenez à votre horaire habituel. N'appliquez pas deux doses.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à DORZOLAMIDE-TIMOLOL PF?

Cette liste ne comprend pas tous les effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez DORZOLAMIDE-TIMOLOL PF. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires comprennent notamment les suivants :

- sensation de brûlure, picotements, démangeaison ou rougeur au niveau des yeux;
- larmoiement;
- vision brouillée;
- gonflement des paupières ou formation de croûtes sur les paupières;
- modification du goût, y compris un goût amer dans la bouche;
- douleur musculaire;
- douleur abdominale;
- maux de tête;
- saignements de nez;
- sécheresse de la bouche;
- nausées;
- fatigue.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
PEU FRÉQUENT			
Battements cardiaques lents			✓
RARE			
Troubles cardiaques : battements cardiaques irréguliers, bloc cardiaque et tension artérielle basse			✓
Épidermolyse bulleuse toxique (réaction cutanée grave) : rougeur, cloques sur la peau ou peau qui pèle sur de grandes régions du corps			✓
Réactions allergiques : éruption			✓

cutanée, urticaire, enflure de la bouche, de la gorge et des lèvres, difficulté à respirer, peau bleutée, choc, perte de conscience, tension artérielle basse			
Syndrome de Stevens-Johnson (éruption cutanée grave) : rougeur, cloques sur la peau et/ou peau qui pèle au niveau de l'intérieur des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des parties génitales, avec fièvre, frissons, maux de tête, toux, courbatures ou gonflement des ganglions			✓
Urolithiase (pierres aux reins) : douleur en urinant, fortes douleurs en dessous des côtes, sur le côté et dans le dos			✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire pénible non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations 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 consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

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

Entreposage :

Conserver le produit entre 20 °C et 25 °C (68 °F et 77 °F). Ne pas congeler. Protéger de la lumière. Les contenants à dose unique de DORZOLAMIDE-TIMOLOL PF doivent être conservés dans un sachet de protection en aluminium.

Après l'ouverture du sachet, conservez les autres contenants à dose unique dans le sachet en aluminium pour les protéger de la lumière. Jetez les contenants inutilisés 15 jours après avoir ouvert le sachet.

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

Pour en savoir plus sur DORZOLAMIDE-TIMOLOL PF :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Consultez 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 disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), ou peut être obtenu en composant le 1-800-715-6915.

Le présent dépliant a été rédigé par Micro Labs Limited.

Dernière révision : Le 4 octobre 2023