

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

**PrMed-Dorzolamide**

Collyre de chlorhydrate de dorzolamide

Solution de dorzolamide à 2 % poids/volume, voie ophtalmique

B.P.

Traitement d'une pression intraoculaire élevée

(Inhibiteur topique de l'anhydrase carbonique)

Partenaires Médicaux Génériques Inc.  
1500 rue Don Mills, bureau 711  
Toronto, Ontario,  
M3B 3K4

Date d'autorisation initiale :  
Le 31 AOÛT 2016  
Date de révision :  
Le 04 JUIL 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 283408

## MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

<a href="#">4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.4 Administration</a>	07/2024
---	---------

### TABLE DES MATIÈRES

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

<b>MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE .....</b>	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES .....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>4</b>
4.1 Considérations posologiques.....	4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	5
4.4 Administration .....	5
4.5 Dose omise.....	5
<b>5 SURDOSAGE .....</b>	<b>5</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....</b>	<b>6</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....</b>	<b>6</b>
7.1 Populations particulières .....	9
7.1.1 Femmes enceintes .....	9
7.1.2 Femmes qui allaitent .....	9
7.1.3 Enfants .....	9
7.1.4 Personnes âgées .....	9
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>	<b>10</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	10
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	10
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation .....	11
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>11</b>

9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	11
9.4	Interactions médicament-médicament .....	11
9.5	Interactions médicament-aliment .....	12
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	12
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	12
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>12</b>
10.1	Mode d'action.....	12
10.3	Pharmacocinétique .....	13
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>	<b>14</b>
<b>12</b>	<b>PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT .....</b>	<b>14</b>
	<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>15</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>15</b>
<b>14</b>	<b>ÉTUDES CLINIQUES.....</b>	<b>16</b>
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude .....	16
14.2	Résultats des études .....	18
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>21</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>21</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN .....</b>	<b>23</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS .....</b>	<b>24</b>

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ**

### **1 INDICATIONS**

Le collyre Med-Dorzolamide (chlorhydrate de dorzolamide) à 2 % est indiqué pour réduire la pression intraoculaire élevée chez les patients présentant :

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

#### **1.1 Enfants**

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité du produit chez les enfants n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible pour Santé Canada; par conséquent, une indication pour l'usage chez les enfants n'a pas été autorisée.

#### **1.2 Personnes âgées**

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

### **2 CONTRE-INDICATIONS**

Med-Dorzolamide est contre-indiqué :

- Chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à un ingrédient de sa présentation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- Chez des patients présentant une insuffisance rénale grave (Clcr < 0,5 mL/s), car le chlorhydrate de dorzolamide et son métabolite sont excrétés surtout par le rein. Med-Dorzolamide n'a pas été évalué ni n'est recommandé chez ces patients.
- Chez les patients qui prennent des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, car le chlorhydrate de dorzolamide peut potentialiser les réactions défavorables générales connues des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique. L'administration concomitante du 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**

- Quand on veut substituer Med-Dorzolamide à un autre antiglaucomateux ophtalmique, il faut cesser le traitement précédent en administrant la dose quotidienne complète. Le lendemain, on peut commencer le traitement au moyen de Med-Dorzolamide.

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

#### 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

- Adultes ( $\geq 18$  ans) : En monothérapie, la posologie est d'une goutte du collyre Med-Dorzolamide (chlorhydrate de dorzolamide), à 2 %, dans l'œil atteint, trois fois par jour.

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

- Enfants ( $< 18$  ans) : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants (voir [1.1 Enfants](#)).

#### 4.4 Administration

**Il faut éviter que la pipette ne touche l'œil ou les structures annexes 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 diminution des effets indésirables généraux et une augmentation de l'activité locale.

#### 4.5 Dose omise

Si une dose est oubliée, elle doit être administrée le plus tôt possible. Cependant, s'il est presque temps d'administrer la dose suivante, les gouttes oubliées doivent être omises, 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, accidentel ou délibéré, chez l'humain. 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](#)).

En cas de surdosage, il faut administrer un traitement d'appoint pour soulager les symptômes. Le taux des électrolytes sériques (en particulier le taux de 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/m<sup>2</sup> ou de 1 927 mg/kg (24 000 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain) et de 3 960 mg/m<sup>2</sup> ou de 1 320 mg/kg (16 000 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain), respectivement.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

## 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Ophthalmique	Collyre; chaque mL renferme 20 mg de dorzolamide (22,26 mg de chlorhydrate de dorzolamide).	Hydroxyéthylcellulose, mannitol, citrate de sodium, hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH) et eau pour injection.  Du chlorure de benzalkonium à 0,0075 % est ajouté comme agent de conservation.

Le collyre Med-Dorzolamide est présenté sous forme de solution stérile, légèrement opalescente, presque incolore et légèrement visqueuse de chlorhydrate de dorzolamide. Chaque mL de Med-Dorzolamide 2% contient 20 mg de dorzolamide (22,26 mg de chlorhydrate de dorzolamide).

Le collyre stérile Med-Dorzolamide (chlorhydrate de dorzolamide) est une solution légèrement opalescente, presque incolore, légèrement visqueuse, présentée dans un distributeur ophtalmique de 10 mL (avec un volume de remplissage de 5 mL) en polyéthylène basse densité, avec un embout compte-gouttes scellé.

Le collyre Med-Dorzolamide à 2 %, équivalant à 20 mg de dorzolamide (22,26 mg de chlorhydrate de dorzolamide) par mL, est présenté dans des distributeurs de 10 mL (avec un volume de remplissage de 5 mL).

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

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

Les patients présentant un glaucome aigu à angle fermé requièrent d'autres interventions thérapeutiques en plus de l'administration d'antihypertenseurs ophtalmiques. Le chlorhydrate de dorzolamide n'a pas été étudié chez des patients présentant un glaucome aigu à angle fermé.

### Cancérogenèse et mutagenèse

## **Cancérogénicité**

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 ont 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 ont 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 qui ont reçu de fortes doses est un effet caractéristique de la classe des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique chez les rats, attribuable à une augmentation des concentrations du sodium, du potassium et des cristaux dans l'urine ainsi qu'à une hausse du pH urinaire, toutes ces modifications étant provoquées par les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique. Les rats sont particulièrement prédisposés à l'apparition de papillomes en réponse à la présence de corps étrangers, de substances 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 ont reçu par voie orale pendant un an des doses de dorzolamide de 2 mg/kg/jour ou chez des singes qui ont reçu par voie orale pendant un mois des doses de dorzolamide de 50 mg/kg/jour (des modifications de l'épithélium de la vessie sont survenues en moins d'un mois chez des rats après l'administration de doses par voie orale). En outre, les singes à qui l'on a administré par voie topique ophtalmique une dose de 0,4 mg/kg/jour (~5 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain) pendant un an n'ont présenté aucune modification de l'épithélium vésical.

## **Mutagénicité**

Le chlorhydrate de dorzolamide s'est révélé dépourvu d'effet potentiel mutagène selon les évaluations effectuées à l'aide des cinq épreuves suivantes : 1) épreuves cytogéniques 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 mcM) et 5) épreuve d'Ames, au cours de laquelle la concentration de chlorhydrate de dorzolamide la plus élevée, soit 10 000 mcg/plaque, 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.

Veillez consulter la section 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Cancérogénicité et Mutagénicité.

## **Contamination**

Les patients ne doivent pas toucher l'œil, les structures annexes de l'œil ou toute autre surface avec l'embout du flacon distributeur, car la solution risque alors d'être contaminée par des bactéries. Cela peut provoquer des infections oculaires et pourrait entraîner des lésions oculaires graves et même une perte de la vision. Il faut éviter que l'embout du flacon ne

touche une surface quelconque.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Des effets indésirables potentiels, tels que des troubles de la vision, peuvent affecter la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine.

### **Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique**

#### ***Insuffisance hépatique***

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

### **Système immunitaire**

#### ***Réactions immunitaires et hypersensibilité***

Dans les études cliniques, des réactions défavorables au niveau de l'œil, en particulier une conjonctivite et des réactions palpébrales, ont été rapportées avec l'administration prolongée du chlorhydrate de dorzolamide. Certaines de ces réactions présentaient l'apparence et l'évolution cliniques d'une réaction de type allergique qui disparaissait à l'arrêt du traitement. Si de telles réactions se manifestent, il faut envisager d'interrompre le traitement avec Med-Dorzolamide.

### **Surveillance et épreuves de laboratoire**

Le chlorhydrate de dorzolamide n'a pas été relié à des perturbations électrolytiques importantes du point de vue clinique.

### **Fonction visuelle**

#### ***Œdème cornéen***

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

#### ***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 ou des antécédents de chirurgie intraoculaire au cours d'un traitement au moyen du dorzolamide. On doit user de prudence lorsqu'on utilise Med-Dorzolamide chez ce type de patients.

#### ***Verres de contact***

Aucune étude n'a été effectuée sur l'administration du chlorhydrate de dorzolamide à des patients portant des verres de contact. Le conservateur contenu dans le collyre Med-Dorzolamide, soit le chlorure de benzalkonium, peut être absorbé par des verres de contact souples. Il faut aviser les patients de retirer les verres de contact avant d'administrer Med-

Dorzolamide et d'attendre au moins 15 minutes avant de les remplacer.

### **Décollement choroïdien**

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

Il n'existe pas d'études appropriées et bien contrôlées menées auprès de femmes enceintes. Med-Dorzolamide ne devrait être utilisé au cours de la grossesse que si le bienfait potentiel pour la mère justifie le risque éventuel pour le fœtus.

### **7.1.2 Femmes qui allaitent**

On ne sait pas si le dorzolamide est excrété dans le lait maternel humain. Cependant, comme de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel humain et en raison du risque potentiel de réactions défavorables graves reliées au Med-Dorzolamide chez le nourrisson, il faut conseiller à la mère soit de cesser d'allaiter, soit d'interrompre le traitement, selon l'importance du médicament pour l'état de santé de la mère.

Dans une étude sur le chlorhydrate de dorzolamide chez des rates qui allaitent, on a observé des diminutions de 5 % à 7 % du gain pondéral 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 et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

### **7.1.4 Personnes âgées**

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

Dans une étude clinique comparant la présentation du collyre du chlorhydrate de dorzolamide, 48 % des patients étaient âgés de plus de 65 ans et 12 %, de plus de 75 ans. Aucune analyse statistique fondée sur l'âge n'a été effectuée; cependant, on ne peut écarter la possibilité d'une sensibilité plus élevée chez certains patients âgés.

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

### **8.1 Aperçu des effets indésirables**

Dans des études de longue durée regroupant 1 108 patients traités au moyen du 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 palpébrales, ont constitué la cause la plus fréquente (environ 3 %) d'abandon du traitement au moyen du chlorhydrate de dorzolamide (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Les effets indésirables au niveau de l'œil le plus souvent signalés au cours des études cliniques ont été une sensation de brûlure ou des picotements, une vision brouillée, une démangeaison et un larmoiement. 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.

Pour le collyre au chlorhydrate de dorzolamide, les effets indésirables liés au médicament oculaire les plus fréquemment rapportés ont été les suivants : brûlure et picotement 38 %, perversion du goût 13 %, injection conjonctivale 5 %, érosion comédonienne 4 %, conjonctivite folliculaire 3 % et vision trouble 3 %.

### **8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques**

Les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières. Ainsi, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

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

#### **Yeux :**

Sensation de brûlure et picotements, conjonctivite, inflammation palpébrale, démangeaison oculaire et irritation palpébrale

#### **Effets généraux :**

Céphalées, goût amer, nausées, asthénie/fatigue

Une iridocyclite et une éruption cutanée ont été rapportées, quoique rarement. Un cas de lithiase rénale a été signalé.

## 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

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

**Troubles cardiaques** : Tachycardie

**Hypersensibilité** : Signes et symptômes de réactions locales, y compris des réactions palpébrales, et réactions allergiques générales, y compris œdème angioneurotique, bronchospasme, urticaire et prurit.

**Système nerveux** : Étourdissements, paresthésie.

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

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

**Appareil génito-urinaire** : Lithiase rénale

**Troubles vasculaires** : Hypertension

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude précise portant sur les interactions médicamenteuses n'a été effectuée avec le collyre du chlorhydrate de dorzolamide.

Cependant, dans les études cliniques, on n'a pas observé d'interactions défavorables lorsque le chlorhydrate de dorzolamide a été utilisé en même temps que les médicaments suivants : collyre de timolol, solution ophtalmique de bétaxolol et médicaments à action générale, tels que les inhibiteurs de l'ECA, les bloqueurs des canaux calciques, les diurétiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, y compris l'acide acétylsalicylique (AAS), et les hormones (p. ex., les œstrogènes, l'insuline et la thyroxine).

### 9.4 Interactions médicament-médicament

Les interactions médicamenteuses suivantes ont été reliées au dorzolamide contenu dans Med-Dorzolamide ou à d'autres sulfamides.

**Tableau 2 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles**

[Nom propre/Nom usuel]	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Traitement par salicylates à fortes doses	C	Déséquilibre acido-basique : Med-Dorzolamide est un inhibiteur de l'anhydrase carbonique administré par voie topique, mais qui est absorbé dans la circulation générale. Dans les études cliniques, le chlorhydrate de dorzolamide n'a pas été relié à des perturbations de l'équilibre acido-basique. Cependant, de telles perturbations ont été rapportées avec les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique administrés par voie orale et ont causé, dans certains cas, des interactions médicamenteuses (p. ex., toxicité reliée à de fortes doses de salicylates).	Le risque de telles interactions médicamenteuses (p. ex., toxicité reliée à de fortes doses de salicylates) doit être pris en considération chez les patients qui reçoivent Med-Dorzolamide.

Légende : C = étude de cas

### 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-épreuves de laboratoire

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

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

Med-Dorzolamide est un inhibiteur de l'anhydrase carbonique conçu pour une utilisation ophtalmique topique.

L'anhydrase carbonique (AC) est une enzyme présente dans de nombreux tissus, y compris les tissus oculaires. Elle catalyse la réaction réversible mettant en jeu l'hydratation du dioxyde de

carbone et la déshydratation de l'acide carbonique. Chez l'humain, l'anhydrase carbonique se présente sous forme de nombreuses isoenzymes, la plus active étant l'anhydrase carbonique II présente surtout dans les globules rouges, mais aussi dans d'autres tissus. L'inhibition de l'anhydrase carbonique au niveau des procès ciliaires de l'œil entraîne une diminution de la sécrétion d'humeur aqueuse, vraisemblablement par un ralentissement de la formation d'ions bicarbonates suivi d'une réduction du transport du sodium et des liquides. Cette action entraîne une réduction de la pression intraoculaire (PIO).

Le collyre au chlorhydrate de dorzolamide à 2 % contient du chlorhydrate de dorzolamide, un puissant inhibiteur de l'anhydrase carbonique II chez l'humain. À la suite d'une administration topique, le collyre au chlorhydrate de dorzolamide à 2 % réduit la pression intraoculaire élevée, 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 de la perte du champ visuel. À la différence des myotiques, le collyre au chlorhydrate de dorzolamide à 2 % réduit la pression intraoculaire sans provoquer les réactions défavorables connues des myotiques, comme l'héméralopie, le spasme d'accommodation et la constriction pupillaire. Par ailleurs, à la différence des bêta-bloquants topiques, le collyre au chlorhydrate de dorzolamide à 2 % 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 du collyre au chlorhydrate de dorzolamide à 2 % et d'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, Med-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 pénètre dans la circulation générale.

#### **Distribution :**

Afin d'évaluer le potentiel d'inhibition générale de l'anhydrase carbonique à la suite d'une administration topique, on a mesuré les concentrations du médicament et de son métabolite dans les globules rouges et dans le plasma; par ailleurs, l'inhibition de l'anhydrase carbonique a été calculée 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'anhydrase carbonique II (AC-II) tandis 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 substance médicamenteuse mère, mais il

inhibe aussi une isoenzyme moins active, l'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; le métabolite aussi est excrété dans l'urine. Lorsqu'on cesse l'administration du médicament, le dorzolamide est éliminé des globules rouges de façon non linéaire, entraînant en premier lieu une diminution rapide de la concentration du médicament, suivie d'une phase d'élimination plus lente avec une demi-vie d'environ quatre mois.

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

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

## **11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT**

### **Collyre Med-Dorzolamide**

Conserver entre 15 °C et 30 °C. Protéger de la lumière. Une fois ouverte, la bouteille peut être conservée entre 15 °C et 30 °C pendant 40 jours maximum. Jeter la partie non utilisée 40 jours après l'ouverture.

## **12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT**

Il faut éviter de toucher l'œil, les structures annexes de l'œil ou toute autre surface avec l'embout du flacon.

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 : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

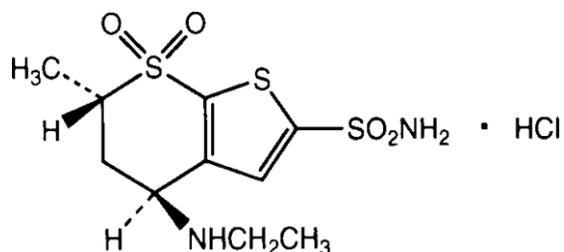
#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : chlorhydrate de dorzolamide

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

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{10}H_{17}ClN_2O_4S_3$   
360,9 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le chlorhydrate de dorzolamide se présente sous forme de poudre fluide cristalline, blanche ou blanc cassé. Il est soluble dans l'eau et légèrement soluble dans le méthanol et très légèrement soluble dans l'éthanol anhydre et dont le point de fusion est d'environ 283-285,5 °C.

Son pouvoir rotatoire spécifique est  $\alpha^{25^\circ}$  (C = 1, eau) =  $\sim -17^\circ$ .

405

## 14 ÉTUDES CLINIQUES

### 14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

#### Traitement de la pression intraoculaire élevée

**Tableau 3 – Résumé des données démographiques dans les études cliniques sur le traitement en monothérapie de la pression intraoculaire élevée**

N° d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
Étude 1	Étude composée de deux périodes avec permutation, répartition aléatoire et doses multiples, menée à double insu	Collyre de dorzolamide à 2 %, 3 fois par jour pendant 12 jours	18	57,3 (34-83)	33 % H; 67 % F
Étude 2	Étude contrôlée par traitement actif, avec répartition aléatoire, menée à double insu et en mode parallèle	Dorzolamide à 2 % 3 fois par jour vs timolol à 0,5 % 2 fois par jour vs bétaxolol à 0,5 % 2 fois par jour, sous forme de collyres administrés pendant 1 an	523	62,2 (17-85)	46 % H; 54 % F
Étude 3	Étude de l'effet en fonction de la dose, contrôlée par placebo, avec répartition aléatoire, menée à double insu et en mode parallèle, suivie d'une phase de prolongation à double insu et en mode parallèle	Collyre de dorzolamide à 2 %, 3 fois par jour pendant 6 semaines, puis 1 an en mode ouvert	333	60,5 (23-81)	48 % H; 52 % F

**Tableau 4 – Résumé des données démographiques dans les études cliniques sur le traitement de la pression intraoculaire élevée comme traitement d'appoint aux bêta-bloquants**

No d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
Étude 4	Étude multicentrique, contrôlée par placebo, avec répartition aléatoire et doses multiples, menée à double insu et en mode parallèle	Collyre de dorzolamide à 2 % 2 fois par jour + collyre de timolol à 0,5 % 2 fois par jour, pendant 7 jours	32	61,1 (28-86)	53 % H; 47 % F
Étude 5	Étude multicentrique contrôlée par placebo et par traitement actif, avec répartition aléatoire et doses multiples, menée à double insu et en mode parallèle, suivie d'une phase de prolongation contrôlée par traitement actif	Timolol à 0,5 % 2 fois par jour + dorzolamide à 2 % 2 fois par jour, sous forme de collyre, vs pilocarpine à 2 % 4 fois par jour, pendant 6 mois	261	60,6 (29-81)	50 % H; 50 % F

**Tableau 5 – Résumé des données démographiques dans les études cliniques sur le traitement de la pression intraoculaire élevée par la présentation sans préservateur**

No d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
Étude 6	Étude contrôlée par traitement actif, avec répartition aléatoire et permutation des groupes, et menée à double insu	Collyre de dorzolamide à 2 % 3 fois par jour vs collyre de dorzolamide à 2 % sans préservateur 3 fois par jour, pendant 6 semaines dans chaque groupe	152	62,7 (31-88)	(non indiqué)

Les études cliniques sur le chlorhydrate de dorzolamide en monothérapie ont été menées chez des patients présentant un glaucome ou une hypertension oculaire et dont la pression intraoculaire (PIO) initiale était > 23 mmHg. Les études cliniques sur le chlorhydrate de dorzolamide comme traitement d'appoint ont été menées chez des patients présentant un glaucome ou une hypertension oculaire et dont la PIO initiale était ≥ 22 mmHg, pendant un traitement au moyen de bêta-bloquants ophtalmiques.

#### 14.2 Résultats des études

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

Paramètre d'évaluation principal	Valeur associée et signification statistique de cette valeur à des posologies données	Valeur associée et signification statistique de cette valeur (placebo)
Pourcentage moyen de réduction de la PIO	21,4 % lors de l'effet minimal le matin (0 h)	0,3 % ( $p < 0,01$ )
	21,8 % 2 h après la dose	8,2 % ( $p < 0,01$ )
	18,0 % 8 h après la dose	0,8 % ( $p < 0,01$ )
	19,4 % 12 h après la dose	0,5 % ( $p < 0,01$ )

Dans le cadre de l'étude 1, les patients ont été traités pendant douze jours en tout. Les patients qui ont reçu le collyre du 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 sur le traitement de la pression intraoculaire élevée**

Paramètre d'évaluation principal	Valeur associée et signification statistique de cette valeur à des posologies données	Valeur associée et signification statistique de cette valeur (placebo ou témoin actif)
Pourcentage moyen de réduction de la PIO	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) ( $p = n.s.$ ) 15,1 % (8 h, mois 12) ( $p = n.s.$ ) Timolol à 0,5 %, 25,3 % (2 h, mois 12) ( $p = n.s.$ ) 20,4 % (8 h, mois 12) ( $p < 0,05$ )

n.s. : non significatif

Dans le cadre de l'étude 2, une étude contrôlée d'un an, le collyre au chlorhydrate de dorzolamide à 2 % administré 3 fois par jour ( $n = 313$ ) a été comparé à la solution de bétaxolol à 0,5 % ( $n = 107$ ) et au collyre de timolol à 0,5 % ( $n = 103$ ), administrés 2 fois par jour. À la fin de l'étude, le pourcentage moyen de réduction de la PIO lors de l'effet maximal n'a pas différé 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 a été significativement plus élevé ( $p \leq 0,05$ ) que celui obtenu avec le chlorhydrate de dorzolamide ou le bétaxolol, mais aucune différence significative n'a été observée entre le chlorhydrate de dorzolamide et le bétaxolol.

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

Paramètres d'évaluation principaux	Valeur associée et signification statistique de cette valeur à des posologies données	Valeur associée et signification statistique de cette valeur (placebo)
Pourcentage moyen de réduction de la PIO (6 semaines)	Effet min. du matin : 13,2 % Effet max. du matin : 16,3 % (6 semaines)	Effet min. du matin : 5,6 %, $p < 0,05$ Effet max. du matin : 5,5 %, $p < 0,05$
Pourcentage moyen de réduction de la PIO (1 an)	Effet min. du matin : 14,6 % Effet max. du matin : 17,9 % (1 an)	Il n'y a pas de placebo ou de comparateur dans l'étude d'un an.

Dans le cadre de l'étude 3 portant sur l'effet en fonction de la dose (n = 333), le chlorhydrate de dorzolamide a été comparé à un placebo au cours d'une période de six semaines, suivie d'une phase de traitement d'un an au moyen du chlorhydrate de dorzolamide. Après six semaines, les patients qui ont reçu le collyre au chlorhydrate de dorzolamide à 2 % 3 fois par jour (n = 86) ont présenté des pourcentages moyens de réduction de la PIO lors de l'effet minimal et de l'effet maximal du matin qui ont été significativement plus élevés ( $p \leq 0,01$ ) que ceux observés avec le placebo. Pendant la phase de prolongation (n = 160) du traitement au moyen du chlorhydrate de dorzolamide à 2 %, administré 3 fois par jour en monothérapie pendant une période pouvant atteindre un an, les résultats concernant l'efficacité concordaient avec les valeurs de l'étude de six semaines.

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

Paramètre d'évaluation principal	Valeur associée et signification statistique de cette valeur à des posologies données	Valeur associée et signification statistique de cette valeur (placebo ou témoin actif)
Pourcentage moyen de réduction de la PIO	Timolol plus le chlorhydrate de dorzolamide 16,8 % (effet min. du matin, 0 h) 21,0 % (effet max. du matin, 1 h après la dose) 13,2 % (12 h après la dose)	Timolol plus placebo 3,4 % (0 h), $p < 0,01$ 4,5 % (1 h), $p < 0,01$ 6,6 % (12 h), $p < 0,01$

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

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

Paramètre d'évaluation principal	Valeur associée et signification statistique de cette valeur à des posologies données	Valeur associée et signification statistique de cette valeur (témoin actif)
Pourcentage moyen de réduction de la PIO	12,8 % (0 h, effet min. du matin, 6 mois) 10,9 % (2 h, effet max. du matin, 6 mois)	Pilocarpine à 2 %, 4 fois par jour : 10,2 % (0 h, effet min. du matin), $p = n.s.$ 10,4 % (2 h, effet max. du matin), $p = n.s.$

n.s. : non significatif

Dans le cadre de l'étude 5 de six mois portant sur une comparaison des doses (n = 261) chez des patients recevant le collyre de timolol à 0,5 %, 2 fois par jour, l'effet hypotensif additif au niveau de l'œil attribuable au collyre au chlorhydrate de dorzolamide à 2 % administré 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. Des réductions additionnelles de la PIO (pourcentages moyens) lors de l'effet minimal du matin et de l'effet maximal (deux heures après la dose) ont été observées après six mois.

Enfin, pendant l'étude 2, un sous-groupe de 59 patients recevant du timolol ou du bétaxolol a eu besoin d'un médicament additionnel pour abaisser la PIO. Le collyre au chlorhydrate de dorzolamide à 2 %, administré 2 fois par jour, a été ajouté au traitement initial et, à la fin de l'étude, ces patients ont présenté 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.

## 15 MICROBIOLOGIE

Med-Dorzolamide renferme du chlorure de benzalkonium comme conservateur antimicrobien.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicité générale :

#### Toxicité aiguë

La DL<sub>50</sub> du médicament administré par voie orale est de 1 320 mg/kg (3 960 mg/m<sup>2</sup>) chez la souris et de 1 927 mg/kg (11 369 mg/m<sup>2</sup>) chez la rate.

#### Toxicité 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 décrits ci-dessous.

Une augmentation de la fréquence d'hyperplasie de l'épithélium urinaire a été observée chez le rat et la souris. Il s'agit d'une réaction spécifique de 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 relié à une déplétion potassique rénale. On n'a pas observé de doses sans effet à l'égard de ces modifications microscopiques. Cependant, ces observations sont propres aux rongeurs et n'ont pas été notées chez les singes à des doses, administrées par voie orale, pouvant atteindre 50 mg/kg/jour (625 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain).

Une acidose métabolique et l'hyperplasie consécutive des glandes fundiques ont été observées chez les chiens et les singes. 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 d'un 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 d'un mois menée chez des singes, cette modification gastrique a été notée à une dose de 50 mg/kg/jour administrée par voie orale, mais aucun effet n'a été observé à une dose de 10 mg/kg/jour administrée par voie orale, ou 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 un 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 chez les chiens et les singes à des concentrations plasmatiques de dorzolamide de 50 ng/mL et de 1 660 ng/mL, respectivement. Les concentrations plasmatiques de dorzolamide chez les humains qui ont reçu la dose ophtalmique maximale recommandée ont été, en règle générale,  $\leq 5$  ng/mL.

#### **Cancérogénicité :**

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 ont 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 ont 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 qui ont reçu de fortes doses est un effet caractéristique de la classe des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique chez les rats, attribuable à une augmentation des concentrations du sodium, du potassium et des cristaux dans l'urine ainsi qu'à une hausse du pH urinaire, toutes ces modifications étant provoquées par les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique. Les rats sont particulièrement prédisposés à l'apparition de papillomes en réponse à la présence de corps étrangers, de substances 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 ont reçu par voie orale pendant un an des doses de dorzolamide de 2 mg/kg/jour ou chez des singes qui ont reçu par voie orale pendant un mois des doses de dorzolamide de 50 mg/kg/jour (des modifications de l'épithélium de la vessie sont survenues en moins d'un mois chez des rats après l'administration de doses par voie orale). En outre, les singes à qui l'on a administré par voie topique ophtalmique une dose de 0,4 mg/kg/jour (~5 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain) pendant un an n'ont présenté aucune modification de l'épithélium vésical.

### **Génotoxicité :**

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 cytogéniques *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 mcM) et 5) épreuve d'Ames, au cours de laquelle la concentration de chlorhydrate de dorzolamide la plus élevée, soit 10 000 mcg/plaque, 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.

### **Toxicologie pour la reproduction et le développement :**

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

Aucune malformation du fœtus reliée au traitement n'a été mise en relief dans les études évaluant les effets toxiques du chlorhydrate de dorzolamide sur le développement de rats ayant 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 des modifications des équilibres électrolytique et acido-basique, comme une diminution du taux de  $\text{HCO}_3^-$  veineux, une baisse du pH veineux et une diminution de la kaliémie. Aucune malformation reliée au traitement n'a été observée à la dose de 1,0 mg/kg/jour (13 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain). L'acétazolamide, un inhibiteur de l'anhydrase carbonique administré par voie orale, cause des malformations du squelette chez les rats et les lapins par un mécanisme similaire.

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

## **17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN**

1. TRUSOPT<sup>MD</sup> (Solution ophtalmique, dorzolamide 2 % poids/volume), contrôle de soumission 274767, Monographie de produit, Elvium Life Sciences. (28 novembre 2023)

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

#### **Pr Med-Dorzolamide**

#### **Collyre de dorzolamide**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **Med-Dorzolamide** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **Med-Dorzolamide** sont disponibles.

#### **Pourquoi utilise-t-on Med-Dorzolamide?**

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

#### **Comment Med-Dorzolamide agit-il?**

Med-Dorzolamide appartient à un groupe de médicaments appelés « inhibiteurs de l'anhydrase carbonique ». Med-Dorzolamide 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 Med-Dorzolamide?**

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

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

Du chlorure de benzalkonium est ajouté comme préservateur dans Med-Dorzolamide.

#### **Med-Dorzolamide se présente sous les formes posologiques suivantes :**

Solution : dorzolamide à 2 % (chlorhydrate de dorzolamide)

#### **N'utilisez pas Med-Dorzolamide dans les cas suivants :**

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

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Med-Dorzolamide, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états 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;

- si vous êtes allergique à certains médicaments;
- si vous portez des verres de contact; dans ce cas, vous devriez consulter votre professionnel de la santé avant d'utiliser Med-Dorzolamide, car ce médicament contient du chlorure de benzalkonium comme conservateur. On ne doit pas utiliser Med-Dorzolamide pendant que l'on porte des verres de contact (souples). Il faut retirer les verres de contact avant d'administrer Med-Dorzolamide et attendre au moins 15 minutes avant de les remplacer.
- si vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir;
- si vous allaitez ou avez l'intention de le faire;
- si vous avez ou avez eu des troubles hépatiques;
- si vous avez ou avez eu des troubles rénaux.

### **Autres mises en garde**

Vous pourriez remarquer, immédiatement après l'administration de Med-Dorzolamide 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.

Med-Dorzolamide n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans.

**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 ci-dessous pourraient interagir avec Med-Dorzolamide :**

- 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 Med-Dorzolamide s'administre-t-il?**

- 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 Med-Dorzolamide en même temps qu'un bêta- bloquant sous forme de gouttes ophtalmiques, la posologie de Med-Dorzolamide 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.

### **Med-Dorzolamide**

1. Avant d'utiliser le médicament pour la première fois, assurez-vous que le sceau de sécurité sur le devant du flacon n'est pas rompu. La présence d'un espace entre le bouchon et le flacon non entamé est normale.



2. Tirez sur le sceau de sécurité pour briser le sceau.



3. Pour ouvrir le flacon, dévissez le bouchon en le tournant. Pour enlever le bouchon, ne le tirez pas directement vers le haut sans le tourner, car cela empêcherait le flacon distributeur de fonctionner normalement.



4. Penchez la tête vers l'arrière et tirez doucement sur la paupière inférieure de manière à former une poche entre la paupière et l'œil.



5. Inversez le flacon et appuyez délicatement avec le pouce ou l'index sur la zone de pression tel qu'il est illustré ci-dessous, jusqu'à ce qu'une seule goutte soit administrée dans l'œil conformément aux directives de votre professionnel de la santé.



ÉVITEZ QUE L'EMBOUIT DU FLACON DISTRIBUTEUR NE TOUCHE L'ŒIL OU LA PAUPIÈRE.

Les flacons distributeurs risquent d'être contaminés par des bactéries s'ils entrent en contact avec l'œil ou le pourtour de l'œil. Cela peut provoquer des infections oculaires, ce qui pourrait entraîner des lésions oculaires graves et même une perte de la vision. Si vous croyez que votre flacon pourrait avoir été contaminé ou si vous présentez une infection oculaire, communiquez avec votre professionnel de la santé immédiatement pour savoir si vous devez cesser d'utiliser ce flacon de médicament.

6. Après l'application, fermez la paupière et appuyez dans le coin de votre œil avec un doigt pendant environ 2 minutes. Cela aidera à empêcher le médicament de se disperser dans le reste de votre corps.
7. Si vous avez de la difficulté à faire sortir les gouttes de médicament après avoir ouvert le flacon pour la première fois, replacez le bouchon sur le flacon et revissez-le (NE SERREZ PAS TROP). Ensuite, enlevez le bouchon de nouveau en le tournant dans le sens des flèches indiquées sur le dessus du bouchon. Puis, retirez le bouchon en le tournant dans le sens inverse.
8. Répétez les étapes 4 et 5 pour l'autre œil, si telle est la prescription du professionnel de la santé.
9. Revissez le bouchon jusqu'à ce qu'il soit en contact étroit avec le flacon. Ne serrez pas trop, car cela pourrait endommager le flacon et le bouchon.
10. L'embout du flacon distributeur est conçu pour délivrer une seule goutte; par conséquent, il ne faut PAS agrandir l'orifice de l'embout.
11. Lorsque toutes les doses auront été administrées, il restera un peu de médicament dans le flacon distributeur. Ceci est normal, puisque le flacon contient une quantité additionnelle de Med-Dorzolamide. Ne vous inquiétez pas; vous avez reçu la quantité exacte de Med-Dorzolamide prescrite par votre médecin. N'essayez pas de retirer l'excès de médicament du flacon distributeur.

**Dose habituelle :**

Votre médecin vous dira quelle dose vous devez prendre et pendant combien de temps vous devez utiliser Med-Dorzolamide.

Lorsque Med-Dorzolamide est utilisé seul, la posologie est de une goutte administrée dans l'œil atteint le matin, l'après-midi et le soir.

**Surdose :**

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris une trop grande quantité de Med-Dorzolamide, 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 omise :**

Il est important d'administrer Med-Dorzolamide tel que l'a prescrit votre médecin. Si vous oubliez une dose, administrez-la dès que vous vous apercevez de votre oubli. Cependant, s'il est presque temps d'administrer la dose suivante, n'instillez pas les gouttes oubliées et revenez à votre horaire habituel.

**Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Med-Dorzolamide?**

Lorsque vous prenez Med-Dorzolamide, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, 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 larmolement;
- 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'un flacon ou d'une ampoule, communiquez avec votre professionnel de la santé immédiatement.

<b>Effets secondaires graves et mesure à prendre</b>			
<b>Symptôme ou effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé</b>		<b>Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux</b>
	<b>Dans les cas sévères seulement</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>			
Réaction allergique : 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 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			✓
Épidermolyse bulleuse toxique (réaction cutanée grave) : rougeur, cloques sur la peau ou peau qui pèle sur de grandes régions du corps			✓

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Urolithiase (calculs aux reins) : douleur en urinant, fortes douleurs en dessous des côtes, sur le côté et dans le dos			✓
Augmentation de la fréquence cardiaque		✓	
Hypertension (tension artérielle élevée) : essoufflement, fatigue, étourdissements ou évanouissement, douleur ou pression thoracique, gonflement des chevilles et des jambes, accélération du pouls ou palpitations cardiaques			✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommode qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber 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 des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.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.*

#### Conservation :

Conserver à une température de 15 °C à 30 °C. Protéger de la lumière.

Une fois ouverte, la bouteille peut être conservée entre 15 °C et 30 °C pendant 40 jours maximum. Jeter la partie non utilisée 40 jours après l'ouverture.

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

**Pour en savoir plus sur Med-Dorzolamide :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. 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 416-444-4467.

Le présent feuillet a été rédigé par Partenaires Médicaux Génériques Inc.

Dernière révision : Le 04 JUIL 2024