

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrDUOKOPT®

Collyre de dorzolamide et de timolol

Solution de chlorhydrate de dorzolamide à 20 mg/mL et de maléate de timolol à 5 mg/mL

Traitement d'une pression intraoculaire élevée

Inhibiteur topique de l'anhydrase carbonique et bêtabloquant topique

Solution stérile – Préparation sans agent de conservation

Laboratoires Théa
12 rue Louis Blériot
63017 Clermont-Ferrand Cedex 2
France

Date d'approbation initiale :
28 avril 2022

Importé et distribué par:
Théa Pharma Inc.
10 Four Seasons Place - Suite 802
Toronto ON
Canada, M9B 6H7

Date de révision :
10 septembre 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 283434

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.4 Administration	09/2024
--	---------

TABLEAU DES MATIÈRES

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

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....	2
TABLEAU DES MATIÈRES.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
4.4 Administration	5
4.5 Dose oubliée	5
5 SURDOSAGE.....	5
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
7.1 Populations particulières	10
7.1.1 Femmes enceintes	10
7.1.2 Allaitement	10
7.1.3 Enfants.....	10
7.1.4 Personnes âgées	10
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	11
8.1 Aperçu des effets indésirables	11

8.2	Effets indésirables observés dans les essais cliniques.....	12
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché.....	12
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	12
9.4	Interactions médicaments-médicaments	13
9.5	Interactions médicament-aliment	14
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	14
9.7	Interactions médicaments-tests de laboratoire.....	14
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	14
10.1	Mode d'action.....	14
10.3	Pharmacocinétique.....	14
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	16
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	16
	PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES.....	17
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	17
14	ESSAIS CLINIQUES	18
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude	18
14.2	Résultats des études	20
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	24
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT À L'APPUI	28
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....	29

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

DUOKOPT® (solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et maléate de timolol) est indiqué pour le traitement d'une pression intraoculaire (PIO) élevée chez les patients présentant :

- une hypertension oculaire
- un glaucome à angle ouvert

lorsqu'un traitement avec cette association médicamenteuse est approprié.

DUOKOPT® sans conservateur est indiquée pour les patients qui peuvent présenter une sensibilité à un conservateur ou pour les patients chez qui une solution sans conservateur est recommandée. Pour obtenir des renseignements détaillés, consulter également la section [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) ainsi que la section [ÉTUDES CLINIQUES](#).

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : D'après les données soumises et examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies; par conséquent, l'indication chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada.

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 [Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

Le chlorhydrate de dorzolamide et le maléate de timolol sont contre-indiqués :

- Chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, y compris les ingrédients non-médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, 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 auriculoventriculaire du deuxième ou du troisième 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. DUOKOPT® n'a pas été évalué et n'est pas recommandé chez ces patients;

- Chez les patients qui prennent des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, car DUOKOPT® peut potentialiser les effets généraux connus des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique. L'administration concomitante de DUOKOPT® 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 DUOKOPT® à d'autres médicaments antiglaucomateux ophtalmiques, il faut cesser le traitement précédent en administrant la dose quotidienne complète, puis commencer le traitement par DUOKOPT® le lendemain.
- Dans les cas où plus d'un médicament ophtalmique topique est utilisé, il faut attendre au moins dix minutes entre l'administration de DUOKOPT® et celle de l'autre agent.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

- Adultes (≥ 18 ans) : La posologie recommandée de DUOKOPT® (chlorhydrate de dorzolamide et maléate de timolol) est d'une goutte dans l'œil atteint, ou dans chaque œil si les deux yeux sont atteints, deux fois par jour.
- Enfants (< 18 ans) : L'indication dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada (voir [Enfants](#)).

4.4 Administration

Il faut éviter de mettre en contact l'embout compte-goutte du flacon avec l'œil ou les parties avoisinantes 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 deux minutes. Il peut en résulter une diminution des effets indésirables généraux et une augmentation de l'activité locale.

Si le patient a de la difficulté à utiliser les gouttes ophtalmiques DUOKOPT®, 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, 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 à la suite de l'ingestion accidentelle ou délibérée de collyre de chlorhydrate de dorzolamide et maléate de timolol chez l'humain.

Quelques signalements de surdosage accidentel avec le collyre de maléate de timolol font mention de réactions générales semblables à celles observées avec les bêtabloquants administrés par voie orale, 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 [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Il faut avoir recours à un traitement d'appoint axé sur la suppression des symptômes. Les taux d'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 dans les cas de surdosage au maléate de timolol sont présentées ci-dessous à titre de référence.

Lavage gastrique : En cas d'ingestion.

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

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

Insuffisance cardiaque aiguë : On recommande d'instaurer immédiatement le traitement habituel au moyen d'un dérivé digitalique, de diurétiques et d'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 deuxième ou du troisième degré) : Administrer du chlorhydrate d'isoprotérénol ou implanter un stimulateur cardiaque par voie transveineuse.

En cas de surdosage soupçonné, 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 millilitre contient 20 mg de dorzolamide et 5 mg de timolol	Hydroxyéthyl cellulose, mannitol, citrate de sodium, hydroxyde de sodium et eau pour injection

DUOKOPT[®] est un collyre stérile en solution, sans conservateur. La solution translucide et incolore à légèrement jaune est aqueuse, isotonique, tamponnée et légèrement visqueuse. Chaque millilitre de DUOKOPT[®] contient 20,00 mg de dorzolamide (22,25 mg de chlorhydrate de dorzolamide) et 5,00 mg de timolol (6,83 mg de maléate de timolol) comme principes actifs.

DUOKOPT® est offert dans un flacon multidose (PEHD) équipé d'une pompe munie d'un système d'aide à l'utilisation et d'un bouchon inviolable. DUOKOPT® est disponible en flacon de 4 mL. Le système de fermeture du flacon de DUOKOPT® n'est pas fait de caoutchouc de latex naturel.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Comme c'est le cas avec d'autres collyres, les principes actifs de ce médicament peuvent être absorbés par l'organisme. Le dorzolamide est un sulfamide, et le timolol est un bêtabloquant. Par conséquent, les réactions défavorables observées après l'administration orale des sulfamides et des bêtabloquants peuvent survenir à la suite de l'administration topique, y compris les 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'antihypertenseurs ophtalmiques. Le collyre de chlorhydrate de dorzolamide et maléate de timolol n'a pas été étudié chez des patients présentant un glaucome aigu à angle fermé.

Carcinogénèse et mutagenèse

Cancerogénicité

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 [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 [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

Système cardiovasculaire

En raison du maléate de timolol, il est nécessaire de maîtriser l'insuffisance cardiaque avant d'instaurer un traitement avec DUOKOPT®.

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 bêtabloquants 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 collyre 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, les structures annexes de l'œil ou toute autre surface avec l'embout du flacon, 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 flacon ne touche une surface quelconque.

Conduite d'un véhicule ou utilisation d'une machine

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

Système endocrinien et métabolisme

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

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

Masquage de la thyrotoxicose

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

Fonction hépatique / biliaire / pancréatique

DUOKOPT® n'a pas été évalué chez les 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 signalées suite à l'administration prolongée d'un collyre 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 du collyre de chlorhydrate de dorzolamide et maléate de timolol. Si de telles réactions se manifestent, il faut envisager d'interrompre le traitement avec DUOKOPT®.

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 bêtabloquants, 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 analyses de laboratoire

Le collyre de chlorhydrate de dorzolamide et maléate de timolol n'a pas été associé à des perturbations électrolytiques importantes du point de vue clinique.

Système nerveux

Faiblesse musculaire

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

Insuffisance vasculaire cérébrale

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

Troubles ophtalmiques

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 par DUOKOPT®.

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 par le dorzolamide. On doit user de prudence lorsqu'on utilise DUOKOPT® chez ce type de patients.

Verres de contact

Le collyre de chlorhydrate de dorzolamide et maléate de timolol sans conservateur n'a pas été étudié chez les patients porteurs de lentilles de contact.

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 bêtabloquants avant une chirurgie lourde. Dans les cas où cela s'avère nécessaire pendant l'intervention, il est possible d'inverser les effets des bêtabloquants par l'administration de doses suffisantes de stimulants adrénergiques, comme 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, DUOKOPT® 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. DUOKOPT® 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 défavorables graves chez le nouveau-né allaité, la mère devrait soit interrompre le traitement, soit cesser d'allaiter, selon l'importance du médicament pour la mère.

Dans une étude sur le chlorhydrate de dorzolamide chez des rates qui allaitent, on a observé des baisses 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 sur l'utilisation de DUOKOPT® chez les enfants et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Dans les études cliniques portant sur le collyre de chlorhydrate de dorzolamide et 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 le collyre de chlorhydrate de dorzolamide et maléate de

timolol sans conservateur et le collyre de chlorhydrate de dorzolamide et maléate de timolol (avec un conservateur), 26 % des patients étaient âgés de 65 ans et plus et 11 %, de 75 ans et plus.

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.

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 DUOKOPT® :

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 angio-neurotique, bronchospasme, urticaire, épistaxis, prurit, irritation de la gorge et sécheresse de la bouche.

Maléate de timolol (formulation 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 au moyen d'un myotique), diplopie et ptosis, décollement choroidien à la suite d'une chirurgie filtrante, acouphène. L'aggravation ou la précipitation de certains troubles cardiovasculaires, pulmonaires ou autres, probablement liés 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 extrémités. 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 études cliniques, une réduction légère de la fréquence cardiaque au repos a été rapportée chez certains patients ainsi que les effets suivants : 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 systémique)

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

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. 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.

Lors des études cliniques, aucun effet secondaire 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 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 avec du collyre de chlorhydrate de dorzolamide et maléate de timolol. Environ 2,4 % des patients ont dû cesser de prendre du collyre de chlorhydrate de dorzolamide et 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 liés 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 %), larmoiement (1,0 %) et démangeaison oculaire. Une lithiase rénale a été rapportée, quoique rarement (0,9 %).

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

Les effets indésirables liés au collyre de chlorhydrate de dorzolamide et 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, hypertension, 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 ou de la morphologie cellulaires, syndrome de Stevens-Johnson, tachycardie 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 du collyre de chlorhydrate de dorzolamide et maléate de timolol.

Dans les études cliniques, on n'a pas observé d'interactions défavorables lorsque du collyre de chlorhydrate de dorzolamide et maléate de timolol a été utilisé 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 médicaments-médicaments

La liste de médicaments apparaissant dans la présente section est fondée sur des rapports 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 ayant été identifiés comme étant contre-indiqués).

Les interactions médicamenteuses suivantes ont été associées à l'un des composants du collyre de chlorhydrate de dorzolamide et maléate de timolol, à d'autres bêtabloquants ou à des sulfamides.

Déséquilibre acido-basique : Le dorzolamide, l'un des composants de DUOKOPT[®], est un inhibiteur de l'anhydrase carbonique qui est absorbé par le système même si le produit est administré par voie topique. Dans les études cliniques, le collyre de chlorhydrate de dorzolamide n'a pas été associé à un déséquilibre acido-basique. Cependant, un tel déséquilibre a été signalé avec l'administration d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie orale et a entraîné, dans certains cas, des interactions médicamenteuses (p. ex. toxicité associée à un traitement avec 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 avec DUOKOPT[®].

Bloqueurs des canaux calciques ou médicaments provoquant une déplétion des catécholamines : L'administration du collyre 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 parasymphomimétiques ou de bêtabloquants peut entraîner des effets additifs et causer de l'hypotension, des troubles de la conduction auriculoventriculaire, 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 au moyen d'inhibiteurs du CYP2D6 (p. ex. quinidine et inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine) et de timolol.

Clonidine : Les bêtabloquants 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 bêtabloquant plusieurs jours avant le retrait graduel de la clonidine. Lorsqu'on veut remplacer la clonidine par un bêtabloquant, il faut attendre plusieurs jours après le retrait de la clonidine avant d'instaurer le traitement par le bêtabloquant.

Bêtabloquants : On doit surveiller de près l'état des patients qui reçoivent déjà un bêtabloquant par voie orale et à qui l'on administre un collyre de chlorhydrate de dorzolamide et maléate de timolol 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 bêtabloquants topiques n'est pas recommandée.

Épinéphrine : Bien que le collyre de chlorhydrate de dorzolamide et maléate de timolol administré seul 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 plantes médicinales n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicaments-tests de laboratoire

Des modifications importantes du point de vue clinique dans les résultats des analyses courantes de laboratoire ont rarement été associées 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 cholestérol HDL ont été observées. Cependant, ces modifications n'étaient ni évolutives, ni liées à des manifestations cliniques.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le collyre de chlorhydrate de dorzolamide et maléate de timolol est la première combinaison de chlorhydrate de dorzolamide et maléate de timolol pour administration ophtalmique. Chacun de ses 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 des procès ciliaires 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 sympathomimétique intrinsèque importante, d'activité dépressive directe sur le myocarde ou d'effet anesthésique local (activité stabilisatrice de membrane). L'effet combiné de ces deux substances entraîne une réduction de la PIO plus marquée que celle obtenue avec chacun de ces médicaments administrés seuls.

Après une administration topique, le collyre de chlorhydrate de dorzolamide et 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. DUOKOPT® réduit la PIO sans provoquer les effets indésirables couramment reliées aux myotiques, comme l'héméralopie, le spasme d'accommodation ou 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'action générale potentielle à la suite d'une administration topique d'inhibiteur de l'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 sous forme 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, tout comme 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 quotidienne de 4 mg de dorzolamide qui a été administrée par voie orale équivaut à peu près à la quantité maximale de dorzolamide délivrée lors de l'administration par voie topique du collyre de chlorhydrate de dorzolamide à 2 %, trois fois par jour (f.p.j.). Le dorzolamide et son métabolite ont atteint l'état d'équilibre en 4 et en 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), ce qui indique 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 équivalent à la capacité de fixation de l'AC-II (de 20 à 25 μ M), et celle du métabolite s'est située aux environs de 12 à 15 μ M, soit bien au-dessous du taux équivalent à la capacité de fixation de l'AC-I (de 125 à 155 μ M);
- 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 visant à 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'un collyre de maléate de timolol à 0,5 %. La concentration plasmatique maximale moyenne était 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 (de 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 à une température se situant entre 15 °C et 25 °C. Protéger de la lumière. La solution inutilisée doit être jetée 28 jours après l'ouverture. Garder hors de la vue et de la portée des enfants.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

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

Voir [Considérations posologiques](#), [Administration](#) et [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

DUOKOPT® contient du chlorhydrate de dorzolamide et du maléate de timolol.

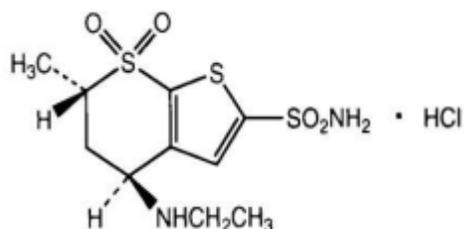
Chlorhydrate de dorzolamide

Dénomination commune : chlorhydrate de dorzolamide

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₁₀H₁₆N₂O₄S₃.HCl, 360,9

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Le chlorhydrate de dorzolamide se présente sous forme de poudre cristalline blanche ou presque blanche, soluble dans l'eau et légèrement soluble dans le méthanol et l'éthanol. Son point de fusion est d'environ 264 °C et son pouvoir rotatoire spécifique est de α₂₅[°] (C=1, eau) = ~-17°.

Le chlorhydrate de dorzolamide présente un polymorphisme.

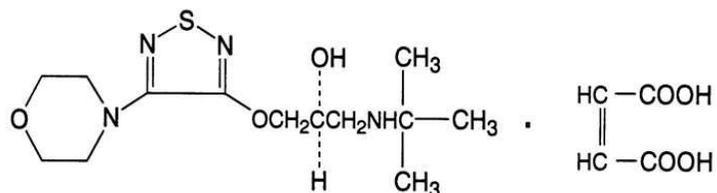
Maléate de timolol

Dénomination commune : maléate de timolol

Nom chimique : (2*S*)-1-[(1,1-diméthyléthyl)amino]-3-[[4-(morpholin-4-yl)-1,2,5-thiadiazol-3-yl]oxy]propan-2-ol (Z)-2-butenéδιοate (sous forme de sel)

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₁₇H₂₈N₄O₇S, 432,5

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Le maléate de timolol est une poudre cristalline blanche ou presque blanche ou des cristaux incolores qui sont librement solubles dans l'eau, solubles dans l'éthanol (96 %)

et le méthanol, peu solubles dans le chloroforme et le propylène glycol et pratiquement insolubles dans l'éther et le cyclohexane. Son point de fusion se situe entre 201,5 °C et 202,5 °C.

Le maléate de timolol ne présente pas de polymorphisme.

14 ESSAIS CLINIQUES

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

Pression intraoculaire élevée

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

N de l'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
Étude 1	Étude multicentrique de 3 mois avec répartition aléatoire, menée en double insu et en mode parallèle, avec comparateur actif	Collyre de dorzolamide à 2,0%/timolol à 0,5 % (collyre de chlorhydrate de dorzolamide et maléate de timolol) 2 f.p.j., pendant 3 mois Collyre de dorzolamide à 2,0 % et collyre 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 répartition aléatoire, menée en double insu et en mode parallèle, avec comparateur actif	Collyre de dorzolamide à 2,0%/timolol à 0,5 % (collyre de chlorhydrate de dorzolamide et maléate de timolol) 2 f.p.j., pendant 3 mois Collyre de dorzolamide à 2,0 % 3 f.p.j., pendant 3 mois Collyre de timolol à 0,5 % 2 f.p.j., pendant 3 mois	335	62,0 ans (27-84)	H : 171 F : 164

N de l'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
Étude 3	Étude multicentrique de 3 mois avec répartition aléatoire, menée en double insu et en mode parallèle, avec comparateur actif	Collyre de dorzolamide à 2,0%/timolol à 0,5 % (collyre de chlorhydrate de dorzolamide et maléate de timolol) 2 f.p.j., pendant 3 mois Collyre de dorzolamide à 2,0 % 3 f.p.j., pendant 3 mois Collyre 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 en double insu et en mode parallèle, avec phase de prolongation ouverte de 9 mois	Collyre de dorzolamide à 2,0%/timolol à 0,5 % (collyre de chlorhydrate de dorzolamide et maléate de timolol) 2 f.p.j. Collyre de dorzolamide à 2,0 % et collyre de timolol à 0,5 % (traitement concomitant) 2 f.p.j.	242	61,2 ans (22 to 84)	H : 121 F : 121
Étude 5	Étude clinique de 3 mois avec répartition aléatoire, menée en double insu et en mode parallèle	Collyre de dorzolamide à 2,0%/timolol à 0,5 % (collyre de chlorhydrate de dorzolamide et maléate de timolol sans conservateur) 2 f.p.j. Collyre de dorzolamide à 2,0%/timolol à 0,5 % (collyre de chlorhydrate de dorzolamide et maléate de timolol avec conservateur) 2 f.p.j.	261	56,0 ans	H : 107 F : 154

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 du collyre de chlorhydrate de dorzolamide et maléate de timolol administré deux fois par jour (le matin et au coucher) à ceux de chacun de ses deux composants, soit le timolol à 0,5 % et le dorzolamide à 2 %, administrés séparément ou 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 au moyen du timolol en monothérapie. L'effet hypotensif du collyre de chlorhydrate de dorzolamide et maléate de timolol administré deux fois par jour sur la pression intraoculaire s'est révélé supérieur à celui d'une monothérapie soit avec le dorzolamide à 2 % administré trois fois par jour, soit avec le timolol à 0,5 % administré deux fois par jour. Par ailleurs, l'effet du collyre de chlorhydrate de dorzolamide et maléate de timolol administré deux fois par jour a été équivalent à celui du traitement concomitant au moyen du dorzolamide administré deux fois par jour et du timolol administré deux fois par jour.

14.2 Résultats des études

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

Dans une étude clinique de trois mois avec répartition aléatoire, menée en double insu et en mode parallèle, les patients ont reçu soit du collyre de chlorhydrate de dorzolamide et maléate de timolol administré deux fois par jour (n = 151), soit le timolol à 0,5 % administré deux fois par jour plus le dorzolamide à 2 % administré deux 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 au moyen du collyre de chlorhydrate de dorzolamide et 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 deux semaines de monothérapie de timolol à 0,5 % administré deux fois par jour (étude 1, tableau 3).

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

Paramètre primaire	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 vs. collyre de chlorhydrate de dorzolamide et maléate de timolol Jour 90 (heure 2) : 5,4 [21,8 %], p > 0,05 vs. collyre de chlorhydrate de dorzolamide et 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 \geq 22 mmHg

Comparaison avec la monothérapie (après un sevrage thérapeutique)

Dans une étude clinique d'une durée de trois mois avec répartition aléatoire, menée en double insu et en mode parallèle, on a comparé le collyre de chlorhydrate de dorzolamide et maléate de timolol administré deux fois par jour (n = 114) au timolol à 0,5 % administré seul deux fois par jour (n = 112) et au dorzolamide à 2 % administré seul trois fois par jour (n = 109) chez des patients pour qui un traitement concomitant était approprié. Après un sevrage de trois semaines de tout traitement antérieur destiné à réduire la pression intraoculaire, les patients traités par le collyre de chlorhydrate de dorzolamide et 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 soir (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 pour le traitement de la pression intraoculaire (PIO) élevée

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

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

Dans une étude clinique de trois mois avec répartition aléatoire, menée en double insu et en mode parallèle chez des 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 collyre de chlorhydrate de dorzolamide et 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 pour le traitement de la pression intraoculaire (PIO) élevée

Paramètre primaire	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) : 2,8 [10,6 %] Jour 90 (heure 2) : 4,4 [17,3 %]	Dorzolamide à 2,0 % 3 f.p.j. : Jour 90 (heure 0) : 1,4 [4,9 %], différence entre les traitements : -5,63 IC à 95 % : (-10,15 à -1,12) Jour 90 (heure 2) : 2,0 [7,4 %], différence entre les traitements : -9,71 IC à 95 % : (-14,78 à -4,64) Timolol à 0,5 % 2 f.p.j. : Jour 90 (heure 0) : 1,7 [6,7 %], différence entre les traitements : -3,91 IC à 95 % : (-7,63 à -0,19) Jour 90 (heure 2) : 1,6 [6,6 %], différence entre les traitements : -11,13 IC à 95 % : (-15,35 à -6,90)
a. Comparateur actif : timolol à 0,5 % 2 fois par jour ou dorzolamide à 2,0 % 3 fois par jour b. Pour être admissibles à l'étude, les patients devaient présenter une PIO ≥ 22 mmHg		

Études à long terme

Deux études ont été prolongées en ouvert sur une période pouvant atteindre 12 mois. Au cours de cette période, l'effet favorable du collyre de chlorhydrate de dorzolamide et maléate de timolol administré deux 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 pour le traitement de la pression intraoculaire (PIO) élevée

Paramètre primaire	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 8) : 3,7 [14,9 %]</p> <p>Mois 12 (heure 0) : 3,5 [13,7 %]</p> <p>Mois 12 (heure 2) : 5,1 [20,5 %]</p>	<p>Jour 90 (heure 0) : 4,1 [15,5 %], p > 0,990 vs. collyre de chlorhydrate de dorzolamide et maléate de timolol</p> <p>Jour 90 (heure 2) : 4,9 [19,1 %], p > 0,997 vs. collyre de chlorhydrate de dorzolamide et maléate de timolol</p> <p>Jour 90 (heure 8) : 4,3 [17,4 %], p > 0,967 vs. collyre de chlorhydrate de dorzolamide et maléate de timolol</p> <p>Mois 12 (heure 0) : 3,2 [12,1 %]</p> <p>Mois 12 (heure 2) : 5,0 [20,0 %]</p>
<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 ≥ 22 mmHg</p>		

Étude sur le collyre de chlorhydrate de dorzolamide et maléate de timolol sans conservateur

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

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

Paramètre primaire	Valeur associée et signification statistique pour le collyre de chlorhydrate de dorzolamide et maléate de timolol sans conservateur à des doses particulières	Valeur associée et signification statistique pour le collyre de chlorhydrate de dorzolamide et maléate de timolol avec conservateur ^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 : collyre de chlorhydrate de dorzolamide et maléate de timolol avec conservateur		
b. Pour être admissibles à l'étude, les patients devaient présenter une PIO ≥ 22 mmHg		

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 aucune réaction défavorable oculaire chez des lapins et des chiens qui avaient reçu par voie topique un collyre de chlorhydrate de dorzolamide et maléate de timolol dans des études de trois mois et de six mois, respectivement.

De même, on n'a observé aucune réaction défavorable oculaire chez des singes et des lapins qui avaient reçu conjointement par voie topique des collyres de chlorhydrate de dorzolamide à 2 % et maléate de timolol à 0,5 % dans des études de 15 jours et d'un mois, respectivement.

Maléate de timolol

Aucun effet oculaire indésirable n'a été observé chez des lapins et des chiens qui avaient été traités avec un collyre de maléate de timolol par voie topique dans des études d'un an et de deux 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 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 réalisée sur 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 (~ cinq fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain) a été appliquée par voie topique dans l'œil pendant un an.
- Un autre effet lié aux doses élevées, observé chez des chiens et des singes (doses $\geq 1,5$ mg/kg/jour et 50 mg/kg/jour, respectivement) lors d'études de courte durée, 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

Lors d'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 12 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain. Lors d'une étude de 21 mois, aucune tumeur associée 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'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 un an des doses de dorzolamide de 2 mg/kg/jour, ou chez des singes qui avaient reçu par voie orale pendant un 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 d'un mois après une administration par voie orale). De plus, les singes à qui l'on avait administré par voie topique dans l'œil une dose de 0,4 mg/kg/jour (~ cinq fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain) pendant un an n'ont présenté aucune modification de l'épithélium vésical.

Maléate de timolol

Lors d'une étude de deux 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 surrénaliens 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, tandis qu'une goutte de collyre de maléate de timolol à 0,5 % contient environ 0,2 mg de timolol). Une telle augmentation n'a pas été observée chez les rats qui avaient reçu des doses équivalant à 25 et 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 associée 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 associée à l'administration de plusieurs autres médicaments 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 tests suivants : 1) tests 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) test d'élution alcaline; 4) test sur cellules V-79 (à des doses pouvant atteindre 10 μ M); 5) test d'Ames, au cours de laquelle la concentration de chlorhydrate de dorzolamide la plus élevée, soit 10 000 μ g/boîte de Petri, n'a pas été associée 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 tests cytogénétiques (doses pouvant atteindre 800 mg/kg) et *in vitro* selon un test de transformation néoplasique (jusqu'à 100 µg/mL). Lors du test d'Ames, les concentrations de timolol les plus élevées, soit 5 000 ou 10 000 µg/boîte de Petri, ont été associées 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 tests 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 par rapport au 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 associée 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 associé à un déséquilibre électrolytique et acido-basique, comme une diminution du taux de HCO_3^- veineux, une baisse du pH veineux et une diminution de la kaliémie. Aucune malformation liée au traitement n'a été observée à la dose de 1,0 mg/kg/jour (13 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain). L'acétazolamide, un 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 chlorhydrate de dorzolamide de 7,5 mg/kg/jour (94 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain). On a aussi observé un léger retard du développement postnatal (éruption des incisives, canalisation vaginale et ouverture des yeux) attribuable à la réduction du poids fœtal chez la progéniture des rates qui avaient reçu une dose de 7,5 mg/kg/jour (94 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain).

Maléate de timolol

Lors des 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 tératogénèse 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 À L'APPUI

1. COSOPT® (collyre de dorzolamide et de timolol, 20 mg/mL, 5 mg/mL), numéro de contrôle : 274763, Monographie de produit, Elvium Life Sciences. Le 28 novembre 2023.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

PrDUOKOPT®

Collyre de dorzolamide et de timolol

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **DUOKOPT®** 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 **DUOKOPT®**.

Pour quoi **DUOKOPT®** est-il utilisé?

DUOKOPT® est indiqué pour le traitement d'une pression intraoculaire (PIO) élevée chez les patients présentant :

- une hypertension oculaire
- un glaucome à angle ouvert

Ce médicament est utilisé en association avec d'autres médicaments. La formulation sans conservateur de **DUOKOPT®** est indiquée pour les patients qui peuvent présenter une sensibilité à un conservateur.

DUOKOPT® est offert dans un flacon multidose (PEHD) équipé d'une pompe munie d'un système d'aide à l'utilisation et d'un bouchon inviolable. **DUOKOPT®** est disponible en flacon de 4 mL. Le système de fermeture du flacon de **DUOKOPT®** n'est pas fait de caoutchouc de latex naturel.

Comment **DUOKOPT®** agit-il?

DUOKOPT® est la combinaison de deux médicaments. Un d'entre eux est un puissant inhibiteur de l'anhydrase carbonique. L'autre est un bêtabloquant. Chacun de ces deux composants réduit la pression intraoculaire par des mécanismes différents.

Quels sont les ingrédients dans **DUOKOPT®**?

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

Ingrédients non médicinaux : Citrate de sodium dihydraté, eau pour injection, hydroxyde de sodium, hydroxyéthylcellulose et mannitol.

DUOKOPT® 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).

Ne prenez pas **DUOKOPT®** si :

- vous êtes allergique à **DUOKOPT®** ou à l'un de ses ingrédients. Voir « Quels sont les ingrédients de **DUOKOPT®** »;

- vous avez ou avez eu certains problèmes respiratoires graves, comme l'asthme;
- vous présentez une maladie pulmonaire obstructive chronique;
- vous souffrez d'une maladie cardiaque comme des battements cardiaques lents ou irréguliers ou une insuffisance cardiaque;
- vous avez des troubles rénaux graves;
- vous prenez actuellement des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie orale;
- vous avez moins de 18 ans.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre DUOKOPT[®], afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous présentez des problèmes pulmonaires ou respiratoires, comme une maladie pulmonaire obstructive chronique;
- vous avez une faiblesse des muscles de l'œil;
- vous avez déjà eu des troubles cardiaques, comme une insuffisance cardiaque;
- vous avez une maladie cardiaque appelée bloc cardiaque du premier degré;
- vous avez une allergie à un quelconque médicament;
- vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir;
- vous allaitez ou avez l'intention de le faire;
- vous avez ou avez eu des troubles rénaux;
- vous avez ou avez eu des troubles hépatiques;
- vous avez ou avez eu des troubles thyroïdiens;
- vous avez ou avez eu des troubles circulatoires, comme le syndrome de Raynaud;
- vous souffrez ou avez souffert de diabète ou d'autres troubles glycémiques;
- vous avez certains problèmes oculaires, comme des lésions à la cornée, ou avez déjà subi une intervention chirurgicale oculaire;
- vous devez subir une intervention chirurgicale importante, y compris une intervention oculaire, car DUOKOPT[®] peut modifier les effets de certains médicaments utilisés durant l'anesthésie.

Autres mises en garde à connaître :

Verres de contact

DUOKOPT[®] n'a pas été étudié chez les patients porteurs de verres de contact. Si vous portez des verres de contact souples, vous devriez consulter votre médecin avant d'utiliser DUOKOPT[®].

Conduite d'un véhicule ou utilisation d'une machine

Après l'application de DUOKOPT[®], attendez de pouvoir voir clairement avant de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine.

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

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec DUOKOPT® :

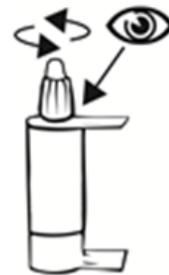
- autres médicaments (y compris des gouttes pour les yeux) que vous utilisez ou avez l'intention d'utiliser;
- médicaments utilisés pour réduire la tension artérielle, comme la clonidine et les médicaments appelés bloqueurs des canaux calciques;
- médicaments utilisés pour traiter des troubles cardiaques, comme la quinidine et les médicaments appelés bêtabloquants;
- médicaments utilisés pour traiter le diabète, comme l'insuline et les hypoglycémifiants 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 DUOKOPT® :

- Prenez DUOKOPT® en suivant exactement les directives de votre professionnel de la santé;
- Si vous utilisez DUOKOPT® en même temps que d'autres gouttes ophtalmiques, vous devez espacer l'administration des deux médicaments d'au moins 10 minutes;
- Évitez que l'embout du flacon distributeur ne soit en contact avec l'œil ou les parties avoisinantes de l'œil, car la solution risque alors d'être contaminée par des bactéries responsables d'infections oculaires, ce qui pourrait entraîner des lésions oculaires graves et même une perte de vision. Pour écarter tout risque de contamination du flacon, évitez que l'embout du flacon ne touche une surface quelconque. Si vous croyez que votre médicament pourrait avoir été contaminé ou si vous pensez souffrir d'une infection oculaire, communiquez avec votre professionnel de la santé;
- Si vous n'arrivez pas à vous administrer DUOKOPT®, un membre de votre famille ou un aidant peut vous aider.

Collyre DUOKOPT®

Avant la première utilisation, veuillez vérifier que le bouchon inviolable est intact. Dévissez ensuite fermement le bouchon d'invulnérabilité pour ouvrir le flacon.



1. Avant chaque utilisation, lavez-vous soigneusement les mains et enlevez le bouchon de l'embout du flacon.

Évitez tout contact entre l'embout du flacon et les doigts.



Pressez vers le bas plusieurs fois avec le flacon à l'envers pour activer le mécanisme de pompage jusqu'à ce que la première goutte apparaisse. Ce processus est à effectuer seulement à la toute première utilisation et ne sera pas nécessaire pour les administrations suivantes.

2. Placez le pouce sur la languette située en haut du flacon et l'index sur la base du flacon. Ensuite, placez le majeur sur la seconde languette située à la base du flacon. Tenez le flacon à l'envers.



3. Inclinez votre tête légèrement vers l'arrière et maintenez le compte-goutte du flacon à la verticale au-dessus de l'œil. Avec l'index de l'autre main, tirez légèrement la paupière inférieure vers le bas pour créer une pochette entre votre paupière et votre œil.

Évitez tout contact entre l'embout du flacon et vos doigts ou vos yeux.

En maintenant toujours le compte-goutte à la verticale, **appuyez fermement** sur le flacon afin d'instiller une seule goutte dans l'œil selon les directives de votre médecin. Grâce au dosage automatique, une goutte est libérée précisément à chaque pompage.



Si la goutte ne tombe pas, secouez doucement le flacon afin de libérer la goutte restée sur l'embout. Dans ce cas, répétez la troisième étape.

4. Après l'instillation de DUOKOPT®, fermez la paupière et appuyez dans le coin de votre œil avec un doigt (tel qu'illustré ci-contre) pendant environ deux minutes. Cela aidera à empêcher le médicament de se disperser dans le reste de votre corps.



5. Fermez l'extrémité du flacon avec le bouchon immédiatement après l'utilisation.

Jetez toute solution inutilisée 28 jours après l'ouverture du flacon.

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 DUOKOPT® que vous devez administrer et pendant combien de temps vous devez le faire.

Surdosage :

Les symptômes pouvant être liés à un surdosage sont, entre autres, un essoufflement, des battements cardiaques faibles, des étourdissements, des maux de tête, etc. Si vous croyez avoir reçu une dose excessive de DUOKOPT®, consultez un professionnel de la santé.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de DUOKOPT®, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Il est important d'administrer DUOKOPT® de la façon prescrite par 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, omettez les gouttes oubliées et revenez à votre horaire habituel. Ne doublez pas la dose.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à DUOKOPT®?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez DUOKOPT®. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires suivants peuvent survenir :

- sensation de brûlure, picotements, démangeaisons ou rougeur aux yeux;
- larmoiement;
- vision brouillée;
- gonflement des paupières ou formation de croûte sur les paupières;
- altération du goût, y compris un goût amer dans la bouche;
- douleur musculaire;
- douleur abdominale;
- maux de tête;
- saignement du nez;
- sécheresse de la bouche;

- nausée;
- fatigue.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
PEU COURANT			
Battements cardiaques lents			✓
RARE			
Problèmes 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 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 bouches, 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, forte douleur en dessous des côtes, sur le côté et dans le dos			✓

INCONNU			
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			✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

<p>Déclaration des effets secondaires</p> <p>Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; <p>ou</p> <ul style="list-style-type: none"> • Téléphonant sans frais au 1-866-234-2345. <p><i>REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.</i></p>

Entreposage :

Conserver le produit à une température se situant entre 15 °C et 25 °C, à l'abri de la lumière.

La solution inutilisée doit être jetée 28 jours après l'ouverture.

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

Pour en savoir davantage au sujet de DUOKOPT[®], vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); le site Web du fabricant (<https://www.theapharma.ca>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-888-805-8432.

Le présent dépliant a été rédigé par Laboratoires Théa.
Dernière révision : 10 septembre 2024.