

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **TRUSOPT**[®]

collyre de chlorhydrate de dorzolamide

dorzolamide à 2 % poids/volume

Collyre stérile

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

Purdue Pharma
575 Granite Court
Pickering, ON
L1W 3W8

Date de révision :
01 novembre 2016

Numéro de la demande : 198057

TRUSOPT[®] est une marque déposée de Purdue Pharma

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	7
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	8
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	9
STABILITÉ ET ENTREPOSAGE.....	11
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	11
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	12
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	12
ÉTUDES CLINIQUES	12
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	14
TOXICOLOGIE	15
BIBLIOGRAPHIE.....	18
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	19

Pr TRUSOPT®

collyre de chlorhydrate de dorzolamide

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/ teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Ophthalmique	Collyre; chaque mL renferme 20 mg de dorzolamide (22,3 mg de chlorhydrate de dorzolamide).	<i>Voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Le collyre TRUSOPT® (chlorhydrate de dorzolamide) à 2 % et la présentation de TRUSOPT® sans conservateur sont indiqués pour réduire la pression intraoculaire élevée chez les patients présentant :

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

La présentation de TRUSOPT® 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.

Une étude clinique comparative avec permutation composée de deux périodes de six semaines et visant à comparer la présentation de TRUSOPT® sans conservateur et TRUSOPT® (avec un conservateur) a été menée auprès de 152 patients adultes. Les résultats ont révélé que l'efficacité et le profil d'innocuité des deux préparations du médicament semblent équivalents. Aucune étude n'a été menée avec la présentation de TRUSOPT® sans conservateur auprès de populations particulières (par exemple enfants, patients atteints d'affections rénales ou hépatiques). Pour de plus amples renseignements, consulter les sections POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et PHARMACOLOGIE, Études cliniques.

CONTRE-INDICATIONS

TRUSOPT® (chlorhydrate de dorzolamide) est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à l'un des composants du médicament. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

TRUSOPT® n'a pas été évalué chez des patients présentant une insuffisance rénale grave ($C_{cr} < 0,5$ mL/s). Cependant, comme TRUSOPT® et son métabolite sont excrétés surtout par le rein, l'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée chez ces patients.

L'administration concomitante d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie orale et de TRUSOPT® peut potentialiser les réactions défavorables générales connues des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique. L'administration concomitante de TRUSOPT® par voie topique et d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie orale n'a pas été étudiée et n'est pas recommandée.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

TRUSOPT® (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. TRUSOPT® n'a pas été étudié chez des patients présentant un glaucome aigu à angle fermé.

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 de TRUSOPT®. 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 TRUSOPT®.

Troubles ophtalmologiques

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 TRUSOPT[®].

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 TRUSOPT[®] chez ce type de patients.

Décollement choroïdien

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

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

Verres de contact

Aucune étude n'a été effectuée sur l'administration de TRUSOPT[®] à des patients portant des verres de contact. Le préservateur contenu dans le collyre TRUSOPT[®], 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 TRUSOPT[®] et d'attendre au moins 15 minutes avant de les replacer. La présentation de TRUSOPT[®] sans préservateur ne contient pas de chlorure de benzalkonium.

Fonction hépatique

Insuffisance hépatique

TRUSOPT[®] n'a pas été évalué chez des patients atteints d'insuffisance hépatique et devrait, par conséquent, être utilisé avec prudence chez ces patients.

Populations particulières

Femmes enceintes:

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

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 à TRUSOPT[®] 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 foetal, 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).

Enfants:

L'innocuité et l'efficacité du produit n'ont pas été établies chez les enfants.

Personnes âgées (> 65 ans):

Dans les études cliniques sur TRUSOPT[®], 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 de TRUSOPT[®] sans préservateur et TRUSOPT[®], 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.

Surveillance et analyses de laboratoire

TRUSOPT[®] n'a pas été relié à des perturbations électrolytiques importantes du point de vue clinique.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables

Dans des études de longue durée, regroupant 1 108 patients traités au moyen de TRUSOPT[®] (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 de TRUSOPT[®] (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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

Dans une étude clinique avec permutation d'une durée de 12 semaines, contrôlée par un traitement actif, 152 patients ont reçu la présentation de TRUSOPT[®] sans préservateur pendant 6 semaines et TRUSOPT[®] pendant 6 semaines. Environ 1,3 % des patients ont dû cesser l'administration de la présentation de TRUSOPT[®] sans préservateur en raison d'effets indésirables. Environ 0,7 % des patients qui recevaient la présentation de TRUSOPT[®] sans préservateur ont abandonné le traitement à cause d'effets indésirables évoquant une allergie ou une hypersensibilité.

Les effets indésirables reliés à la présentation de TRUSOPT[®] sans préservateur les plus souvent signalés ont été : sensation de brûlure et picotements oculaires (41 %), altération du goût (13 %), érosion de la cornée (5 %), conjonctivite folliculaire (3 %), hyperémie conjonctivale (3 %) et vision brouillée (1 %). Les effets indésirables reliés au collyre TRUSOPT[®] les plus souvent signalés ont été : sensation de brûlure et picotements oculaires (38 %), altération du goût (13 %), hyperémie conjonctivale (5 %), érosion de la cornée (4 %), conjonctivite folliculaire (3 %) et vision brouillée (3 %).

Effets indésirables rapportés dans les études cliniques

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 de TRUSOPT[®] ont été dans l'ordre décroissant de fréquence :

Œil: 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.

Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit

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

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

Œil: 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: Dermate de contact, épistaxis, irritation de la gorge et sécheresse de la bouche, syndrome de Stevens-Johnson, épidermolyse bulleuse toxique

Appareil génito-urinaire: Lithiase rénale

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Aucune étude précise portant sur les interactions médicamenteuses n'a été effectuée avec le collyre TRUSOPT[®]. Cependant, dans les études cliniques, on n'a pas observé d'interactions

défavorables lorsque TRUSOPT[®] a été utilisé en même temps que les médicaments suivants : collyre de timolol, solution ophtalmique de bétaxolol et médicaments à action générale, tels 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).

Interactions médicament-médicament

Les interactions médicamenteuses suivantes ont été reliées au dorzolamide contenu dans TRUSOPT[®] ou à d'autres sulfamides.

Déséquilibre acido-basique

TRUSOPT[®] est un inhibiteur de l'anhydrase carbonique administré par voie topique mais qui est absorbé dans la circulation générale. Dans les études cliniques, TRUSOPT[®] 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). Par conséquent, le risque de telles interactions médicamenteuses doit être pris en considération chez les patients qui reçoivent TRUSOPT[®].

Effets du médicament sur le style de vie

Conduite d'un véhicule ou fonctionnement d'une machine. Des réactions possibles, tels des troubles de la vision, peuvent affecter la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine. (Voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et EFFETS INDÉSIRABLES.)

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Dose recommandée et réglage de la posologie

En monothérapie, la posologie est de une goutte du collyre TRUSOPT[®] (chlorhydrate de dorzolamide) ou de la présentation de TRUSOPT[®] sans conservateur, 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 de une goutte de TRUSOPT[®] ou de la présentation de TRUSOPT[®] sans conservateur dans l'œil atteint, deux fois par jour.

Une étude clinique comparative avec permutation d'une durée de 12 semaines (deux périodes de 6 semaines) visant à comparer la présentation de TRUSOPT[®] sans conservateur et TRUSOPT[®] avec conservateur a été réalisée chez des patients adultes. La durée totale de l'exposition à la présentation de TRUSOPT[®] sans conservateur a été de 6 semaines. Les résultats ont révélé que l'efficacité et le profil d'innocuité des deux préparations du médicament semblent équivalents. Aucune étude n'a été menée avec la présentation de TRUSOPT[®] sans conservateur auprès de populations particulières (par exemple enfants, patients atteints d'affections rénales ou hépatiques). Pour de plus amples renseignements, consulter la section ÉTUDES CLINIQUES.

Quand on veut substituer TRUSOPT[®] ou la présentation de TRUSOPT[®] sans conservateur à un autre antiglaucomeux ophtalmique, il faut cesser le traitement précédent en administrant la dose quotidienne complète. Le lendemain, on peut commencer le traitement au moyen de TRUSOPT[®] ou de la présentation de TRUSOPT[®] sans conservateur.

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

Dose oubliée

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.

SURDOSAGE

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

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 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/m² ou de 1 927 mg/kg (24 000 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain) et de 3 960 mg/m² ou de 1 320 mg/kg (16 000 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain), respectivement.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

TRUSOPT[®] (chlorhydrate de dorzolamide) est un inhibiteur de l'anhydrase carbonique conçu pour une utilisation ophtalmique topique.

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 bicarbonates suivi d'une réduction du transport du sodium et des liquides. Cette action entraîne une réduction de la pression intraoculaire (PIO).

Pharmacocinétique

Contrairement aux inhibiteurs de l'anhydrase carbonique administrés par voie orale, TRUSOPT[®], 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. 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) alors qu'on a noté le maintien de concentrations extrêmement faibles du médicament libre dans le plasma. 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 %). 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 TRUSOPT[®] 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 µM) et celle du métabolite s'est située aux environs de 12 à 15 µM, soit bien au-dessous du taux équivalant à la capacité de fixation de l'AC-I (125 à 155 µM);
- 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.

STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

Collyre TRUSOPT®

Conserver à une température de 15 °C à 25 °C (59 °F à 77 °F). Protéger de la lumière.

Présentation du collyre TRUSOPT® sans conservateur

Conserver à une température de 15 °C à 25 °C (59 °F à 77 °F) dans le sachet protecteur en aluminium. Protéger de la lumière.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Le collyre TRUSOPT® (chlorhydrate de dorzolamide) est une solution aqueuse de chlorhydrate de dorzolamide stérile, isotonique, tamponnée et légèrement visqueuse. Chaque mL de TRUSOPT® à 2 % renferme 20 mg de dorzolamide (22,3 mg de chlorhydrate de dorzolamide).

Ingrédients non médicinaux : citrate de sodium dihydraté, hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH), hydroxyéthylcellulose, mannitol et eau pour injection. Du chlorure de benzalkonium à 0,0075 % est ajouté comme conservateur. La présentation de TRUSOPT® sans conservateur ne contient pas de chlorure de benzalkonium.

Le collyre TRUSOPT® est une solution ophtalmique stérile claire, incolore ou presque incolore, légèrement visqueuse; il est offert dans un flacon distributeur translucide en polyéthylène de haute densité, muni d'un embout scellé à débit réglé, d'un côté flexible cannelé que l'on presse pour faire sortir les gouttes et d'un bouchon en deux pièces.

À la première utilisation, le mécanisme du bouchon en deux pièces, blanc, opaque, perce le sceau de l'embout à débit réglé, puis il se bloque pour devenir un bouchon monopièce pendant la période d'utilisation du flacon distributeur. Une bande de sécurité apposée sur le devant du flacon sert d'indicateur d'effraction.

Collyre TRUSOPT® à 2 %, équivalant à 20 mg de dorzolamide (22,3 mg de chlorhydrate de dorzolamide) au mL; flacon distributeur de 5 mL.

Présentation du collyre TRUSOPT® sans conservateur

Pour les patients qui peuvent présenter une sensibilité au chlorure de benzalkonium ou pour les patients chez qui un médicament topique sans conservateur est recommandé, un collyre TRUSOPT® est offert sans chlorure de benzalkonium. Le collyre est présenté dans 4 sachets de 15 ampoules à dose unique de 0,2 mL.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

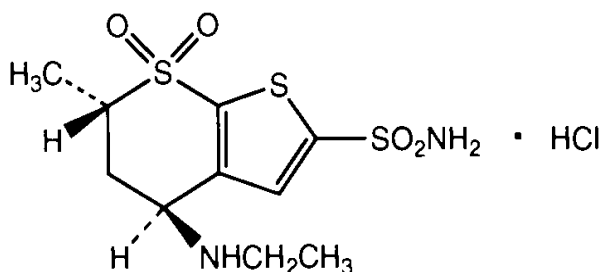
Dénomination commune : chlorhydrate de dorzolamide

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

Formule moléculaire : $C_{10}H_{16}N_2O_4S_3 \cdot HCl$

Poids moléculaire : 360,9

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description : 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 l'éthanol. Le point de fusion est d'environ 264 °C.

Son pouvoir rotatoire spécifique est

$$\alpha_{405}^{25^\circ} (C = 1, \text{eau}) = \sim -17^\circ.$$

ÉTUDES CLINIQUES

L'efficacité de TRUSOPT[®] en monothérapie chez des patients présentant un glaucome ou une hypertension oculaire (PIO de départ ≥ 23 mmHg) a été mise en évidence dans des études cliniques d'une durée pouvant atteindre un an. Il a été démontré que l'effet antihypertensif de

TRUSOPT[®] sur la PIO dure toute la journée et que cet effet se maintient pendant un traitement à long terme.

Dans une petite étude au cours de laquelle les patients ont été traités pendant douze jours, les sujets (n = 18) qui ont reçu le collyre TRUSOPT[®] à 2 %, 3 fois par jour, pendant les sept derniers jours de l'étude, ont présenté les pourcentages moyens de réduction de la PIO qui suivent : 21 % lors de l'effet minimal le matin (avant la première dose), 22 % lors de l'effet maximal (deux heures après la dose), 18 % lors de l'effet minimal l'après-midi (huit heures après la dose) et 19 % à la fin de la journée (quatre heures après la dose de l'après-midi).

L'efficacité de TRUSOPT[®] en monothérapie a aussi été démontrée dans deux vastes études cliniques. Dans une étude contrôlée de un an (n = 523), le collyre TRUSOPT[®] 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, les pourcentages moyens de réduction de la PIO lors de l'effet maximal et de l'effet minimal de l'après-midi (pour TRUSOPT[®]) ont été, respectivement, les suivants : TRUSOPT[®] = 23 % et 17 %; bétaxolol = 21 % et 15 %; timolol = 25 % et 20 %. 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 TRUSOPT[®] ou le bétaxolol, mais aucune différence significative n'a été observée entre TRUSOPT[®] et le bétaxolol.

Dans une étude portant sur l'effet en fonction de la dose (n = 333), TRUSOPT[®] a été comparé à un placebo au cours d'une période de six semaines, suivie d'une phase de traitement de un an au moyen de TRUSOPT[®]. Après six semaines, les patients qui ont reçu le collyre TRUSOPT[®] à 2 % 3 fois par jour (n = 86) ont présenté un pourcentage moyen de réduction de la PIO lors de l'effet minimal du matin et de l'effet maximal de 13 % et de 16 %, respectivement; ces valeurs ont été significativement plus élevées ($p \leq 0,01$) que celles observées avec le placebo. Pendant la phase de prolongation (n = 160) du traitement au moyen de TRUSOPT[®] à 2 %, administré 3 fois par jour en monothérapie pendant une période pouvant atteindre un an, les résultats concernant l'efficacité ont corroboré les valeurs de l'étude de six semaines; les pourcentages moyens de réduction de la PIO par rapport aux valeurs avant l'étude lors de l'effet minimal du matin et de l'effet maximal ont été de 15 % et de 18 %, selon la dernière évaluation effectuée au cours de la monothérapie.

Traitement d'appoint aux bêta-bloquants

L'efficacité de TRUSOPT[®] comme traitement d'appoint chez les patients présentant un glaucome ou une hypertension oculaire (PIO ≥ 22 mmHg pendant un traitement au moyen de bêta-bloquants ophtalmiques) a été mise en évidence dans des études cliniques d'une durée pouvant atteindre un an. Il a été démontré que l'effet antihypertensif de TRUSOPT[®] sur la PIO dans un traitement d'appoint dure toute la journée et que cet effet se maintient pendant un traitement à long terme.

Dans une étude de 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 TRUSOPT[®] à 2 %, 2 fois par jour, ont présenté les pourcentages moyens de réduction additionnelle de la PIO qui suivent : 17 % lors de l'effet minimal le matin, 21 % lors de l'effet maximal (une heure après la dose), 13 % lors de l'effet minimal le soir (douze heures après la dose).

Dans une étude 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 TRUSOPT[®] 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. Les pourcentages moyens de réduction additionnelle de la PIO lors de l'effet minimal du matin et de l'effet maximal (deux heures après la dose) observés après six mois ont été les suivants : TRUSOPT[®] = 13 % et 11 %; pilocarpine = 10 % et 10 %.

Enfin, pendant la période de un an de l'étude comparative portant sur les bêta-bloquants, décrite sous la rubrique ÉTUDES CLINIQUES (n = 523), un sous-groupe de 59 patients recevant du timolol ou du bétaxolol ont nécessité un médicament additionnel pour abaisser la PIO.

Le collyre TRUSOPT[®] 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.

Étude de la présentation du collyre sans préservateur

Dans une étude avec permutation, contrôlée par un traitement actif et menée à double insu, composée de deux périodes de six semaines et réalisée auprès de 152 hommes et femmes dont l'âge moyen était de 62,7 ans (31 à 88 ans) et qui présentaient une pression intraoculaire > 22 mmHg dans un œil ou les deux yeux, on a comparé l'effet hypotensif oculaire relatif lors de l'effet minimal le matin (heure 0) et de l'effet maximal (heure 2) de la présentation de TRUSOPT[®] sans préservateur et de TRUSOPT[®] (avec préservateur). Le taux de réduction de la PIO lors de l'effet minimal et maximal après six semaines variait de 17,8 % à 21,0 % avec la présentation de TRUSOPT[®] sans préservateur et de 18,1 % à 22,1 % avec TRUSOPT[®]. Dans les études portant sur la présentation de TRUSOPT[®] sans préservateur et TRUSOPT[®], la différence quant aux effets sur la PIO observée lors de l'effet minimal et de l'effet maximal était inférieure à 0,3 mmHg. Par conséquent, les deux traitements ont été jugés équivalents sur le plan clinique. Les profils d'innocuité et de tolérance de la présentation de TRUSOPT[®] sans préservateur et de TRUSOPT[®] ont aussi été comparés. Aucune différence significative sur le plan statistique entre les traitements n'a été démontrée quant à la nature et à la fréquence des réactions défavorables spécifiques, des réactions défavorables graves, de l'interruption du traitement en raison de réactions défavorables ou des réactions défavorables liées au médicament. L'administration de la présentation de TRUSOPT[®] sans préservateur a été étudiée pendant une période totale de six semaines uniquement.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Mode d'action

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, présumément 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 TRUSOPT[®] (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, TRUSOPT[®] réduit la pression intraoculaire élevée, reliée 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, TRUSOPT[®] 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, TRUSOPT[®] n'exerce que peu d'effets, sinon aucun, sur le pouls ou sur la tension artérielle.

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

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

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

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 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 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 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 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 de 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 de 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 remaniement 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 chez les chiens et de 1 660 ng/mL chez les singes. Les concentrations plasmatiques de dorzolamide chez les humains qui ont reçu la dose ophtalmique maximale recommandée ont été, en règle générale, ≤ 5 ng/mL.

Carcinogénèse

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 de 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.

Mutagenèse

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 µM) et 5) épreuve d'Ames, au cours de laquelle la concentration de chlorhydrate de dorzolamide la plus élevée, soit 10 000 µg/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.

Études sur la reproduction

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 ou 94 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain.

Études sur le développement

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, telles une diminution du taux de 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).

BIBLIOGRAPHIE

1. Gunning FP, Greve EL, Bron AM, Bosc JM, Royer JG, George JL, Lesure P, Sirbat D. Two topical carbonic anhydrase inhibitors sezolamide and dorzolamide in gelrite vehicle: A multiple-dose efficacy study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1993;231(7):384-88.
2. No author. MK-507 dorzolamide hydrochloride L-671152 TRUSOPT[®]. *Drugs Future* 1993;18(4):384.
3. No author. Dorzolamide offers new therapeutic approach in open-angle glaucoma. *Drugs Ther Perspect* 1994;3(8):12.
4. Sanchez-Thorin JC. Clinical efficacy of a topical carbonic anhydrase inhibitor in open-angle glaucoma. *Chibret Int J Ophthalmol* 1994;10(2):37-41.
5. Wilkerson M, Cyrilin M, Lippa EA, Esposito D, Deasy D, Panebianco D, Fazio R, Yablonski M, Shields MB. Four-week safety and efficacy study of dorzolamide, a novel, active topical carbonic anhydrase inhibitor. *Arch Ophthalmol* 1993;111(10):1343-50.
6. Collin HB, Carroll N. Ultrastructural changes to the corneal endothelium due to benzalkonium chloride. *Acta Ophthalmol* 1986;64(2):226-31.
7. Hätinen A, Teräsvirta M, Fräki JE. Contact allergy to components in topical ophthalmologic preparations. *Acta Ophthalmol* 1985;63:424-6.
8. Verin P, De Casamoyor J, Coulon P, Williamson W, Mortenousque B, Ndiaye P-A. Que faire des malades allergiques au benzalkonium (What to do in patients who are allergic to benzalkonium) & *Bull Soc Opht France* 1992;92(6-7):589-92.
9. Konowal A, Morrison JC, Brown SVL, Cooke DL, Maguire LJ, Verdier DV, et al. Irreversible corneal decompensation in patients treated with topical dorzolamide. *Am J Ophthalmol* 1999;127(4):403-6.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr TRUSOPT® collyre de chlorhydrate de dorzolamide

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de TRUSOPT® et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements au sujet de TRUSOPT®. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Lire les informations suivantes avec attention. **Si vous désirez des explications ou de plus amples renseignements, consultez votre médecin ou votre pharmacien.**

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament

TRUSOPT® est la marque déposée pour la substance appelée chlorhydrate de dorzolamide. Ce médicament est offert **sur ordonnance du médecin seulement**. TRUSOPT® est un inhibiteur ophtalmique de l'anhydrase carbonique. TRUSOPT® est prescrit pour réduire une pression intraoculaire trop élevée au niveau d'un œil ou des deux yeux en raison d'une hypertension oculaire (hausse de la pression intraoculaire) ou d'un glaucome.

La présentation de TRUSOPT® 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.

Les effets de ce médicament

TRUSOPT® inhibe une enzyme appelée anhydrase carbonique, ce qui a pour effet de diminuer la production de l'humeur aqueuse au niveau de l'œil. Ce processus contribue à réduire la pression dans l'œil.

Important – Ce médicament est prescrit pour le traitement d'un problème de santé particulier. Ne pas le donner à d'autres personnes ni l'utiliser pour traiter d'autres affections.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Ne pas utiliser le médicament après la date limite d'utilisation indiquée sur l'emballage.

Ne pas utiliser TRUSOPT® si :

- vous êtes allergique à l'un de ses composants (voir Les ingrédients non médicinaux importants);
- vous avez des troubles rénaux graves;
- vous prenez actuellement des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie orale.

L'ingrédient médicinal

2 % de dorzolamide sous forme de chlorhydrate (sel), un composé apparenté aux sulfamides.

Les ingrédients non médicinaux importants

Citrate de sodium dihydraté, hydroxyde de sodium, hydroxyéthylcellulose, mannitol et eau pour injection. Du chlorure de benzalkonium est ajouté comme conservateur uniquement dans le collyre TRUSOPT®. La présentation de TRUSOPT® sans conservateur ne contient pas de chlorure de benzalkonium.

Les formes posologiques

Le collyre TRUSOPT® et la présentation de TRUSOPT® sans conservateur à 2 % se présentent sous forme de gouttes ophtalmiques stériles.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Il est possible que ce médicament ne convienne pas à certaines personnes. Si vous croyez que **l'une** des situations suivantes s'applique à votre cas, faites-le savoir à votre médecin :

- 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 vous avez subi une intervention chirurgicale oculaire au cours d'un traitement au moyen du dorzolamide;
- vous utilisez d'autres médicaments (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES);
- vous êtes allergique à certains médicaments;
- vous portez des verres de contact; dans ce cas, vous devriez consulter votre médecin avant d'utiliser TRUSOPT®, car ce médicament contient du chlorure de benzalkonium comme conservateur. On ne doit pas administrer TRUSOPT® pendant que l'on porte des verres de contact (souples). Il faut retirer les verres de contact avant d'administrer TRUSOPT® et attendre au moins 15 minutes avant de les replacer. La présentation de TRUSOPT® sans conservateur n'a pas fait l'objet d'études chez les patients qui portent des verres de contact;
- 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 ou hépatiques.

Si l'une ou l'autre de ces situations survient au cours de votre traitement au moyen de TRUSOPT®, consultez votre médecin immédiatement dans les cas suivants :

- vous croyez présenter une réaction allergique causée par TRUSOPT®, telles une éruption cutanée ou des démangeaisons, ou une réaction au niveau de l'œil, telle une conjonctivite;

- vous présentez une infection ou une irritation oculaire ou tout nouveau trouble oculaire, comme une rougeur des yeux ou un gonflement des paupières;
- vous devez subir une intervention chirurgicale oculaire ou vous avez une lésion oculaire;
- vous présentez une réaction cutanée grave accompagnée de symptômes tels que vésicules, desquamation de la peau, éruption cutanée rouge ou violacée, lésions cutanées et ulcères, associés à une fièvre et à des maux de gorge.

L'UTILISATION DE TRUSOPT® N'EST PAS RECOMMANDÉE CHEZ LES ENFANTS.

Dans les études cliniques, l'effet de TRUSOPT® a été similaire chez les personnes âgées et les adultes plus jeunes.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Votre médecin doit aussi savoir si vous prenez ou avez l'intention de prendre d'autres médicaments (y compris des gouttes pour les yeux), qu'ils soient obtenus sur ordonnance ou en vente libre, en particulier de fortes doses d'AAS (acide acétylsalicylique) ou des sulfamides.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

- Ne commencez pas à prendre d'autres médicaments sans en avoir d'abord discuté avec votre médecin.
- Dans les cas où plus d'un médicament ophtalmique topique est utilisé, il faut attendre au moins dix minutes entre les administrations.
- Si votre médecin a recommandé l'utilisation de TRUSOPT® en même temps que celle d'un bêta-bloquant sous forme de gouttes ophtalmiques pour réduire la pression intraoculaire, la posologie de TRUSOPT® consiste alors en une goutte administrée dans l'œil atteint le matin et le soir.
- Ne modifiez pas la posologie de votre médicament sans consulter d'abord votre médecin. Si vous devez cesser votre traitement, consultez votre médecin immédiatement.
- Évitez que l'embout du flacon distributeur ne soit en contact avec l'œil ou les structures annexes de l'œil, car il risque alors d'être contaminé par des bactéries responsables d'infections oculaires, ce qui pourrait entraîner des lésions oculaires graves et même une perte de la vision. Pour écarter tout risque de contamination du flacon, évitez que l'embout du flacon ne touche une surface quelconque.

Dose habituelle chez l'adulte

Votre médecin établira la posologie et la durée appropriées de votre traitement.

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

Dose oubliée

Il est important d'administrer TRUSOPT® 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.

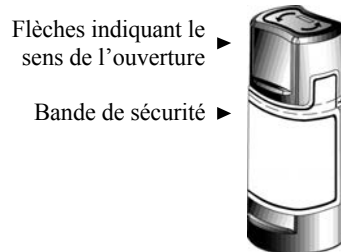
Dose excessive

En cas de surdosage soupçonné, en particulier si le médicament a été ingéré, communiquez avec le centre antipoison de votre région, même s'il n'y a pas présence de symptômes.

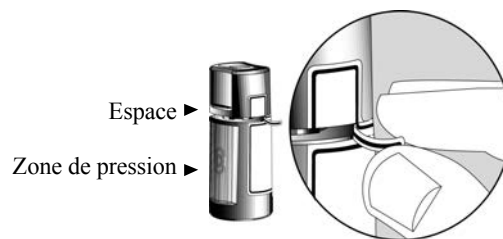
DIRECTIVES D'UTILISATION

Collyre TRUSOPT®

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



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



- Pour ouvrir le flacon, dévissez le bouchon dans le sens des flèches illustrées sur le dessus du bouchon. Pour enlever le bouchon, ne le tirez pas directement vers le haut sans le tourner car cela empêcherait le flacon distributeur de fonctionner normalement.



Zone de pression ►

- 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.



- 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 médecin.



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

Les solutions ophtalmiques risquent d'être contaminées par des bactéries couramment responsables d'infections oculaires lorsqu'elles ne sont pas utilisées adéquatement. L'utilisation d'une solution ophtalmique contaminée peut provoquer des lésions oculaires graves et une détérioration consécutive de la vision. Si vous croyez que votre médicament pourrait avoir été contaminé ou si vous présentez une infection oculaire, communiquez avec votre médecin immédiatement pour savoir si vous devez cesser d'utiliser ce flacon de médicament.

- Si vous avez de la difficulté à faire sortir les gouttes de médicament après avoir ouvert le flacon pour la première fois, remplacez le bouchon sur le flacon et revissez-le (NE SERREZ PAS TROP); puis, enlevez le bouchon de nouveau en le tournant dans le sens des flèches indiquées sur le dessus du bouchon.

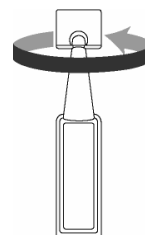
- Répétez les étapes 4 et 5 pour l'autre œil, si telle est la prescription du médecin.
- Revissez le bouchon jusqu'à ce qu'il soit en contact étroit avec le flacon. Ne serrez pas trop, car cela pourrait endommager le flacon et le bouchon.
- L'embout du flacon distributeur est conçu pour délivrer une seule goutte; par conséquent, il ne faut PAS agrandir l'orifice de l'embout.
- 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 TRUSOPT®. Ne vous inquiétez pas, vous avez reçu la quantité exacte de TRUSOPT® prescrite par votre médecin. N'essayez pas de retirer l'excès de médicament du flacon distributeur.

Présentation du collyre TRUSOPT® sans préservateur

On doit administrer la présentation de TRUSOPT® sans préservateur dans l'œil atteint immédiatement après l'ouverture de l'ampoule à dose unique. Comme la stérilité du produit ne peut être maintenue après l'ouverture de l'ampoule à dose unique, il faut jeter le reste de la solution immédiatement après l'administration.

Directives d'utilisation

- Ouvrez le sachet en aluminium qui contient 15 ampoules à dose unique, soit 3 bandes de 5 ampoules.
- Retirez une ampoule de la bande et brisez l'embout, tel qu'il est illustré à la figure 1.



- 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, tel qu'il est illustré à la figure 2.



4. Instillez une goutte dans l'œil atteint conformément aux directives de votre médecin. Chaque ampoule renferme suffisamment de solution pour les deux yeux.
5. Après l'instillation, jetez l'ampoule même s'il reste de la solution.
6. Conservez les ampoules restantes dans le sachet en aluminium et utilisez-les dans les 15 jours qui suivent.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Tout médicament peut avoir des effets indésirables ou inattendus.

Vous pouvez présenter des symptômes oculaires, tels une sensation de brûlure et des picotements, une vision brouillée, une démangeaison, un larmolement, une rougeur des yeux, une douleur oculaire, un gonflement ou la formation de croûtes au niveau des paupières. Vous pouvez aussi avoir un goût amer dans la bouche après l'administration des gouttes ophtalmiques.

Les autres effets indésirables possibles sont, entre autres, des maux de tête, des saignements de nez, une sécheresse de la bouche, des nausées, de la fatigue, des calculs rénaux et, quoique rarement, une éruption cutanée pouvant être grave. Si vous présentez une réaction cutanée grave accompagnée de symptômes tels que vésicules, desquamation de la peau, éruption cutanée rouge ou violacée, lésions cutanées et ulcères, associés à une fièvre et à des maux de gorge, cessez immédiatement de prendre le médicament et communiquez avec votre médecin.

Des cas de réaction allergique à TRUSOPT® se manifestant par des symptômes, tels une enflure, une difficulté à respirer, des démangeaisons et de l'urticaire (éruption surélevée sur la peau) ont été rapportés après la commercialisation du produit. Si vous présentez de tels symptômes, cessez votre traitement et communiquez avec votre médecin.

Votre médecin ou votre pharmacien ont une liste complète des effets indésirables qui peuvent survenir avec l'utilisation de ce médicament. Informez sans délai votre médecin ou votre pharmacien de tout symptôme inhabituel.

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

Si une personne avale le contenu d'un flacon ou d'une ampoule, communiquez avec votre médecin immédiatement.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des effets secondaires inattendus lors du traitement avec TRUSOPT®.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Collyre TRUSOPT®

Conserver à une température de 15 °C à 25 °C (59 °F à 77 °F). Protéger de la lumière.

Présentation du collyre TRUSOPT® sans préservateur

Conserver à une température de 15 °C à 25 °C (59 °F à 77 °F) dans le sachet protecteur en aluminium. Protéger de la lumière.

Garder tous les médicaments hors de la portée des enfants.

Signalement des effets secondaires

Nous vous encourageons à signaler tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Ces renseignements servent à vérifier si un produit est source de nouvelles préoccupations quant à son innocuité. En tant que consommateur, vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour l'ensemble de la population.

Trois façons de signaler :

- faire une déclaration en ligne à [MedEffet](#);
- téléphoner au numéro sans frais 1 866 234-2345;
- remplir un formulaire de déclaration d'effets secondaires du consommateur et le faire parvenir :
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1 866 678-6789; ou
 - par la poste au :
Programme Canada Vigilance Santé Canada,
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies et le formulaire de déclaration d'effets secondaires du consommateur sont disponibles sur le site Web de [MedEffet](#).

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez vous procurer ce document et la monographie complète du produit préparée pour les professionnels de la santé à l'adresse : <http://www.purdue.ca> ou en communiquant avec Purdue Pharma au : 1-800-387-4501.

Dernière révision : 01 novembre 2016

TRUSOPT® est une marque déposée de Purdue Pharma.

© 2016 Purdue Pharma. Tous droits réservés.