

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

PrTRUSOPT®

PrTRUSOPT® sans conservateur

Collyre de chlorhydrate de dorzolamide

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

Traitement d'une pression intraoculaire élevée

(Inhibiteur topique de l'anhydrase carbonique)

Elvium Life Sciences
3381 Steeles Avenue East, bureau 310
Toronto (Ontario)
M2H 3S7

Date d'autorisation initiale :
31 décembre 1996
Date de révision :
28 novembre 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 274767

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.4 Administration	À déterminer
--	--------------

TABLE DES MATIÈRES

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

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS 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 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	5
4.4 Administration	5
4.5 Dose omise.....	6
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	7
7.1 Populations particulières	10
7.1.1 Femmes enceintes	10
7.1.2 Femmes qui allaitent	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 au cours des études cliniques.....	11
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation	12

9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	12
9.4	Interactions médicament-médicament	13
9.5	Interactions médicament-aliment	13
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	13
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	13
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	14
10.1	Mode d'action.....	14
10.3	Pharmacocinétique	14
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	15
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	16
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....		17
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	17
14	ÉTUDES CLINIQUES	18
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude	18
14.2	Résultats des études	20
15	MICROBIOLOGIE.....	24
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	24
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS		28

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

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. Pour de plus amples renseignements, consulter les sections [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [14 ÉTUDES CLINIQUES](#).

1.1 Enfants

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

1.2 Personnes âgées

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

2 CONTRE-INDICATIONS

TRUSOPT et TRUSOPT sans conservateur sont contre-indiqués :

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

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Quand on veut substituer TRUSOPT ou la présentation de TRUSOPT sans préservateur 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 préservateur.
- Dans les cas où plus d'un médicament ophtalmique topique est utilisé, il faut attendre au moins dix minutes entre les administrations.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

- Adultes (≥ 18 ans) : En monothérapie, la posologie est de une goutte du collyre TRUSOPT ou de la présentation de TRUSOPT sans préservateur, 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 préservateur 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 préservateur à TRUSOPT avec préservateur a été réalisée chez des patients adultes. La durée totale de l'exposition à la présentation de TRUSOPT sans préservateur 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 préservateur auprès de populations particulières (p. ex., enfants, patients atteints d'affections rénales ou hépatiques). Pour de plus amples renseignements, consulter la section [14 ÉTUDES CLINIQUES](#).

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

4.4 Administration

Il faut éviter que la pipette ne touche l'œil ou les structures annexes de l'œil.

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

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

4.5 Dose omise

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

5 SURDOSAGE

On ne dispose pas de données en ce qui concerne le surdosage, accidentel ou délibéré, chez l'humain. Les signes et les symptômes les plus susceptibles de se produire en cas de surdosage avec le dorzolamide sont un déséquilibre électrolytique, l'apparition d'une acidose et, peut-être aussi, des effets sur le système nerveux central (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

En cas de surdosage, il faut administrer un traitement d'appoint pour soulager les symptômes. Le taux des électrolytes sériques (en particulier le taux de potassium) et le pH sanguin doivent être surveillés.

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

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

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ concentration/ composition	Ingrédients non médicinaux
Ophtalmique	Collyre; chaque mL renferme 20 mg de dorzolamide (22,3 mg de chlorhydrate de dorzolamide).	Citrate de sodium dihydraté, eau pour injection, hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH), hydroxyéthylcellulose et mannitol 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 aqueuse de chlorhydrate de dorzolamide stérile, claire, incolore ou presque incolore, isotonique, tamponnée et légèrement visqueuse. Chaque mL de

TRUSOPT à 2 % renferme 20 mg de dorzolamide (22,3 mg de chlorhydrate de dorzolamide).

Collyre TRUSOPT

Le collyre TRUSOPT est une solution ophtalmique offerte 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 monopiece 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 %, équivalent 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.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

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

Les patients présentant un glaucome aigu à angle fermé requièrent d'autres interventions thérapeutiques en plus de l'administration d'antihypertenseurs ophtalmiques. TRUSOPT et TRUSOPT sans conservateur n'ont pas été étudiés chez des patients présentant un glaucome aigu à angle fermé.

Cancérogenèse et mutagenèse

Cancérogénicité

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

reçu par voie orale des doses pouvant atteindre 75 mg/kg/jour (~900 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain).

L'augmentation de la fréquence des papillomes vésicaux chez les rats mâles qui ont reçu de fortes doses est un effet caractéristique de la classe des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique chez les rats, attribuable à une augmentation des concentrations du sodium, du potassium et des cristaux dans l'urine ainsi qu'à une hausse du pH urinaire, toutes ces modifications étant provoquées par les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique. Les rats sont particulièrement prédisposés à l'apparition de papillomes en réponse à la présence de corps étrangers, de substances provoquant une cristallurie et de sels de sodium dans divers composés, qui sont inertes lorsqu'ils sont administrés sous forme de sels de calcium.

Aucune modification dans l'épithélium de la vessie n'a été observée chez des chiens qui ont reçu par voie orale pendant un an des doses de dorzolamide de 2 mg/kg/jour ou chez des singes qui ont reçu par voie orale pendant un mois des doses de dorzolamide de 50 mg/kg/jour (des modifications de l'épithélium de la vessie sont survenues en moins d'un mois chez des rats après l'administration de doses par voie orale). En outre, les singes à qui l'on a administré par voie topique ophtalmique une dose de 0,4 mg/kg/jour (~5 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain) pendant un an n'ont présenté aucune modification de l'épithélium vésical.

Mutagénicité

Le chlorhydrate de dorzolamide s'est révélé dépourvu d'effet potentiel mutagène selon les évaluations effectuées à l'aide des cinq épreuves suivantes : 1) épreuves cytogéniques in vivo (souris) à des doses pouvant atteindre 500 mg/kg/jour (6 250 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain); 2) recherche d'aberrations chromosomiques in vitro; 3) épreuve par élution alcaline; 4) épreuve V-79 (à des doses pouvant atteindre 10 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.

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

Contamination

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Insuffisance hépatique

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

Système immunitaire

Réactions immunitaires et hypersensibilité

Dans les études cliniques, des réactions défavorables au niveau de l'œil, en particulier une conjonctivite et des réactions palpébrales, ont été rapportées avec l'administration prolongée 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.

Surveillance et épreuves de laboratoire

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

Fonction visuelle

Œdème cornéen

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

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.

Décollement choroïdien

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

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

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il n'existe pas d'études appropriées et bien contrôlées menées auprès de femmes enceintes. 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.

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ne sait pas si le dorzolamide est excrété dans le lait maternel humain. Cependant, comme de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel humain et en raison du risque potentiel de réactions défavorables graves reliées 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 fœtal, chez la progéniture des rates qui avaient reçu une dose de 7,5 mg/kg/jour (soit 94 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain).

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Dans les études cliniques sur 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 à 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; cependant, on ne peut écarter la possibilité d'une sensibilité plus élevée chez certains patients âgés.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Dans des études de longue durée regroupant 1 108 patients traités au moyen de TRUSOPT 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

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

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 le 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 le 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 %).

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

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

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

Yeux :

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

Effets généraux :

Céphalées, goût amer, nausées, asthénie/fatigue

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

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

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

Troubles cardiaques : Tachycardie

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

Système nerveux : Étourdissements, paresthésie

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

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

Appareil génito-urinaire : Lithiase rénale

Troubles vasculaires : Hypertension

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses**

Aucune étude précise portant sur les interactions médicamenteuses n'a été effectuée avec le collyre TRUSOPT ou la présentation de TRUSOPT sans préservateur.

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 que les inhibiteurs de l'ECA, les bloqueurs des canaux calciques, les diurétiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, y compris l'acide acétylsalicylique (AAS), et les hormones (p. ex., les œstrogènes, l'insuline et la thyroxine).

9.4 Interactions médicament-médicament

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

Tableau 2 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles

[Nom propre/Nom usuel]	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Traitement par salicylates à fortes doses	C	Déséquilibre acido-basique : 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).	Le risque de telles interactions médicamenteuses (p. ex., toxicité reliée à de fortes doses de salicylates) doit être pris en considération chez les patients qui reçoivent TRUSOPT.

Légende : C = étude de cas

9.5 Interactions médicament-aliment

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

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

TRUSOPT est un inhibiteur de l'anhydrase carbonique conçu pour une utilisation ophtalmique topique.

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

Le collyre TRUSOPT 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 et d'un bêta-bloquant administré par voie topique entraîne une réduction additionnelle de la PIO; cette observation concorde avec les effets additifs rapportés avec l'administration concomitante de bêta-bloquants et d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique administrés par voie orale.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

Contrairement aux inhibiteurs de l'anhydrase carbonique administrés par voie orale, 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.

Distribution

Afin d'évaluer le potentiel d'inhibition générale de l'anhydrase carbonique à la suite d'une administration topique, on a mesuré les concentrations du médicament et de son métabolite dans les globules rouges et dans le plasma; par ailleurs, l'inhibition de l'anhydrase carbonique

a été calculée dans les globules rouges. On a observé une accumulation de dorzolamide dans les globules rouges lors d'une administration prolongée en raison d'une fixation sélective sur l'anhydrase carbonique II (AC-II) tandis qu'on a noté le maintien de concentrations extrêmement faibles du médicament libre dans le plasma.

Métabolisme

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

Élimination

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

En vue de simuler l'exposition générale maximale au médicament après une administration topique à long terme au niveau de l'œil, le dorzolamide a été administré par voie orale à huit sujets en bonne santé pendant une période pouvant atteindre 20 semaines. Une dose quotidienne de 4 mg administrée par voie orale équivaut à peu près à la quantité maximale de dorzolamide délivrée lors d'une administration topique au niveau de l'œil du collyre 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 équivalent 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 équivalent 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.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Collyre TRUSOPT

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

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

Collyre TRUSOPT sans préservateur

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

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

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

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

Si vous utilisez TRUSOPT sans préservateur, vous devez jeter l'ampoule et le reste de la solution après chaque utilisation.

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

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

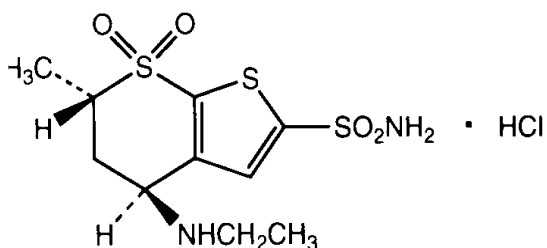
Substance pharmaceutique

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 et masse moléculaire : C₁₀H₁₆N₂O₄S₃.HCl
360,9

Formule développée :



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

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

405

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude Traitement de la pression intraoculaire élevée

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

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

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

N° d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
Étude 4	Étude multicentrique, contrôlée par placebo, avec répartition aléatoire et doses multiples, menée à double insu et en mode parallèle	Collyre de dorzolamide à 2 % 2 fois par jour + collyre de timolol à 0,5 % 2 fois par jour, pendant 7 jours	32	61,1 (28-86)	53 % H; 47 % F
Étude 5	Étude multicentrique contrôlée par placebo et par traitement actif, avec répartition aléatoire et doses multiples, menée à double insu et en mode parallèle, suivie d'une phase de prolongation contrôlée par traitement actif	Timolol à 0,5 % 2 fois par jour + dorzolamide à 2 % 2 fois par jour, sous forme de collyre, vs pilocarpine à 2 % 4 fois par jour, pendant 6 mois	261	60,6 (29-81)	50 % H; 50 % F

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

N° d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
Étude 6	Étude contrôlée par traitement actif, avec répartition aléatoire et permutation des groupes, et menée à double insu	Collyre de dorzolamide à 2 % 3 fois par jour vs collyre de dorzolamide à 2 % sans préservateur 3 fois par jour, pendant 6 semaines dans chaque groupe	152	62,7 (31-88)	(non indiqué)

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

14.2 Résultats des études

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

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

Dans le cadre de l'étude 1, les patients ont été traités pendant douze jours en tout. Les patients qui ont reçu le collyre TRUSOPT à 2 %, 3 fois par jour, pendant les sept derniers jours de l'étude, ont présenté des réductions de la PIO lors de l'effet minimal le matin (avant la

première dose), lors de l'effet maximal (deux heures après la dose), lors de l'effet minimal l'après-midi (huit heures après la dose) et à la fin de la journée (quatre heures après la dose de l'après-midi).

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

Paramètre d'évaluation principal	Valeur associée et signification statistique de cette valeur à des posologies données	Valeur associée et signification statistique de cette valeur (placebo ou témoin actif)
Pourcentage moyen de réduction de la PIO	22,9 % (2 h après la dose mois 12) 16,9 % (8 h après la dose, mois 12)	Bétaxolol à 0,5 % : 20,8 % (2 h, mois 12) ($p = n.s.$) 15,1 % (8 h, mois 12) ($p = n.s.$) Timolol à 0,5 %, 25,3 % (2 h, mois 12) ($p = n.s.$) 20,4 % (8 h, mois 12) ($p < 0,05$)

n.s. : non significatif

Dans le cadre de l'étude 2, une étude contrôlée d'un an, le collyre 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, le pourcentage moyen de réduction de la PIO lors de l'effet maximal n'a pas différencié de façon significative entre les groupes de traitement. Lors de l'effet minimal de l'après-midi, le pourcentage moyen de réduction de la PIO observé avec le timolol 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.

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

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

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

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

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

Dans le cadre de l'étude 4, une étude d'une semaine contrôlée par placebo ($n = 32$), les patients ($n = 16$) traités au moyen du collyre de timolol à 0,5 %, 2 fois par jour, à qui on a prescrit en plus TRUSOPT à 2 %, 2 fois par jour, ont présenté des réductions additionnelles de

la PIO (pourcentages moyens) lors de l'effet minimal du matin, lors de l'effet maximal (une heure après la dose) et lors de l'effet minimal du soir (douze heures après la dose).

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

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

n.s. : non significatif

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

Enfin, pendant l'étude 2, un sous-groupe de 59 patients recevant du timolol ou du bétaxolol a eu besoin d'un médicament additionnel pour abaisser la PIO. Le collyre 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.

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

Paramètre d'évaluation principal	Valeur associée et signification statistique de cette valeur à des posologies données	Valeur associée et signification statistique de cette valeur (témoin actif)
Pourcentage moyen de réduction de la PIO	Effet min. du matin (0 h) : 17,8 %; effet max. du matin (2 h) : 21,0 %	Effet min. du matin (0 h) : 18,1 %; ($p = n.s.$) Effet max. du matin (2 h) : 22,1 % ($p = n.s.$)

n.s. : non significatif

Dans le cadre de l'étude 6, 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 patients 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 conservateur et de TRUSOPT (avec conservateur). Dans les études portant sur la présentation de TRUSOPT sans conservateur 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 tolérabilité de la présentation de TRUSOPT sans conservateur 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 conservateur a été étudiée pendant une période totale de six semaines uniquement.

15 MICROBIOLOGIE

TRUSOPT® renferme du chlorure de benzalkonium comme conservateur antimicrobien.

TRUSOPT® sans conservateur est une préparation sans chlorure de benzalkonium.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicité générale :

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 la rate.

Toxicité chronique

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

Une augmentation de la fréquence d'hyperplasie de l'épithélium urinaire a été observée chez le rat et la souris. Il s'agit d'une réaction spécifique de la classe des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (IAC) chez les rongeurs, attribuable à une augmentation de la concentration de sodium, de potassium et de cristaux dans l'urine ainsi qu'à une hausse du pH urinaire.

Un autre effet spécifique de la classe des IAC observé uniquement chez les rongeurs a été l'aspect granuleux du cytoplasme des cellules médullaires du rein lié à une déplétion potassique rénale. On n'a pas observé de doses sans effet à l'égard de ces modifications microscopiques. Cependant, ces observations sont propres aux rongeurs et n'ont pas été notées chez les singes à des doses, administrées par voie orale, pouvant atteindre

50 mg/kg/jour (625 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain).

Une acidose métabolique et l'hyperplasie consécutive des glandes fundiques ont été observées chez les chiens et les singes. Chez les chiens, les modifications gastriques ont été observées à des doses faibles, soit à partir de 0,2 mg/kg/jour dans une étude d'un mois, mais ont disparu avec la poursuite du traitement; elles étaient absentes après un an de traitement chez les animaux qui avaient reçu des doses pouvant atteindre 2 mg/kg/jour. Dans une étude d'un mois menée chez des singes, cette modification gastrique a été notée à une dose de 50 mg/kg/jour administrée par voie orale, mais aucun effet n'a été observé à une dose de 10 mg/kg/jour administrée par voie orale, ou lorsqu'une dose de 0,4 mg/kg/jour (~5 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain) a été appliquée par voie topique dans l'œil pendant un an.

Un autre effet relié aux doses élevées, observé chez des chiens et des singes (doses $\geq 1,5$ mg/kg/jour et 50 mg/kg/jour, respectivement) dans des études de courte durée, a été une diminution du remodelage osseux, probablement attribuable à l'inhibition de l'anhydrase carbonique dans les ostéoclastes. Des études plus longues effectuées chez des chiens ont démontré que cette modification était transitoire.

Des diminutions marginales et non progressives de certains paramètres de la lignée érythrocytaire ont été observées chez les chiens et les singes à des concentrations plasmatiques de dorzolamide de 50 ng/mL et de 1 660 ng/mL, respectivement. Les concentrations plasmatiques de dorzolamide chez les humains qui ont reçu la dose ophtalmique maximale recommandée ont été, en règle générale, ≤ 5 ng/mL.

Cancérogénicité

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

L'augmentation de la fréquence des papillomes vésicaux chez les rats mâles qui ont reçu de fortes doses est un effet caractéristique de la classe des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique chez les rats, attribuable à une augmentation des concentrations du sodium, du potassium et des cristaux dans l'urine ainsi qu'à une hausse du pH urinaire, toutes ces modifications étant provoquées par les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique. Les rats sont particulièrement prédisposés à l'apparition de papillomes en réponse à la présence de corps étrangers, de substances provoquant une cristallurie et de sels de sodium dans divers composés, qui sont inertes lorsqu'ils sont administrés sous forme de sels de calcium.

Aucune modification dans l'épithélium de la vessie n'a été observée chez des chiens qui ont reçu par voie orale pendant un an des doses de dorzolamide de 2 mg/kg/jour ou chez des

singes qui ont reçu par voie orale pendant un mois des doses de dorzolamide de 50 mg/kg/jour (des modifications de l'épithélium de la vessie sont survenues en moins d'un mois chez des rats après l'administration de doses par voie orale). En outre, les singes à qui l'on a administré par voie topique ophtalmique une dose de 0,4 mg/kg/jour (~5 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain) pendant un an n'ont présenté aucune modification de l'épithélium vésical.

Génotoxicité

Le chlorhydrate de dorzolamide s'est révélé dépourvu d'effet potentiel mutagène selon les évaluations effectuées à l'aide des cinq épreuves suivantes : 1) épreuves cytogéniques *in vivo* (souris) à des doses pouvant atteindre 500 mg/kg/jour (6 250 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain); 2) recherche d'aberrations chromosomiques *in vitro*; 3) épreuve par élution alcaline; 4) épreuve V-79 (à des doses pouvant atteindre 10 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.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

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

Aucune malformation du fœtus reliée au traitement n'a été mise en relief dans les études évaluant les effets toxiques du chlorhydrate de dorzolamide sur le développement de rats ayant reçu par voie orale des doses pouvant atteindre 10 mg/kg/jour (125 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain). Des études portant sur les effets nuisibles au développement, chez des lapins ayant reçu par voie orale des doses de chlorhydrate de dorzolamide $\geq 2,5$ mg/kg/jour (31 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain), ont mis en évidence des malformations vertébrales. Ces malformations se sont manifestées seulement aux doses provoquant une acidose métabolique qui a donné lieu à une réduction du gain pondéral chez les mères et à une diminution du poids chez les fœtus. Ces malformations, observées seulement aux doses toxiques pour la mère, semblent représenter un effet caractéristique de la classe médicamenteuse relié à des modifications des équilibres électrolytique et acido-basique, comme une diminution du taux de 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).

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

PrTRUSOPT®

PrTRUSOPT® sans conservateur

Collyre de chlorhydrate de dorzolamide

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

Pourquoi utilise-t-on TRUSOPT et TRUSOPT sans conservateur ?

TRUSOPT et TRUSOPT sans conservateur réduisent la pression intraoculaire chez les personnes souffrant de maladies comme l'hypertension oculaire ou le glaucome à angle ouvert.

La présentation de TRUSOPT sans conservateur ne contient pas de conservateur et elle pourrait vous être prescrite si vous présentez une sensibilité à un conservateur.

Comment TRUSOPT et TRUSOPT sans conservateur agissent-ils?

TRUSOPT et TRUSOPT sans conservateurs appartiennent à un groupe de médicaments appelés « inhibiteurs de l'anhydrase carbonique ». TRUSOPT et TRUSOPT sans conservateur agissent en diminuant la production de liquide au niveau de l'œil. Ce processus contribue à réduire la pression dans l'œil.

Quels sont les ingrédients de TRUSOPT et de TRUSOPT sans conservateur?

Ingrédients médicinaux : dorzolamide sous forme de chlorhydrate (sel)

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

Du chlorure de benzalkonium est ajouté comme conservateur uniquement dans le collyre TRUSOPT. TRUSOPT sans conservateur ne contient pas de chlorure de benzalkonium.

TRUSOPT et TRUSOPT sans conservateur se présentent sous les formes posologiques suivantes :

Solution : dorzolamide à 2 % (chlorhydrate de dorzolamide)

N'utilisez pas TRUSOPT ou TRUSOPT sans conservateur dans les cas suivants :

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

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre TRUSOPT ou TRUSOPT sans préservateur, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment :

- si vous souffrez actuellement d'une autre maladie ou avez eu des problèmes médicaux dans le passé, y compris des troubles oculaires (affectant la cornée), ou avez subi une intervention chirurgicale oculaire;
- si vous êtes allergique à certains médicaments;
- si vous portez des verres de contact; dans ce cas, vous devriez consulter votre professionnel de la santé avant d'utiliser TRUSOPT, car ce médicament contient du chlorure de benzalkonium comme préservateur. On ne doit pas utiliser 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. TRUSOPT sans préservateur ne contient pas de chlorure de benzalkonium;
- si vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir;
- si vous allaitez ou avez l'intention de le faire;
- si vous avez ou avez eu des troubles hépatiques;
- si vous avez ou avez eu des troubles rénaux.

Autres mises en garde

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

TRUSOPT et TRUSOPT sans préservateur ne sont pas recommandés chez les enfants de moins de 18 ans.

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

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec TRUSOPT ou TRUSOPT sans préservateur :

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

Comment TRUSOPT ou TRUSOPT sans préservateur s'administrent-ils?

- Ne commencez pas à prendre d'autres médicaments sans en avoir d'abord discuté avec votre professionnel de la santé.
- Si vous utilisez d'autres gouttes ophtalmiques, il faut attendre au moins dix minutes entre les administrations.
- Si vous utilisez TRUSOPT ou TRUSOPT sans préservateur en même temps qu'un bêta-bloquant sous forme de gouttes ophtalmiques, la posologie de TRUSOPT ou de TRUSOPT sans préservateur consiste alors en une goutte administrée dans l'œil atteint le matin et le soir.
- Ne modifiez pas la façon dont vous prenez votre médicament sans en parler d'abord avec votre professionnel de la santé. Si vous devez cesser de prendre ce médicament, consultez votre professionnel de la santé immédiatement.

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.

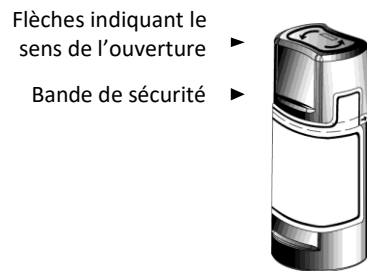


Figure A

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

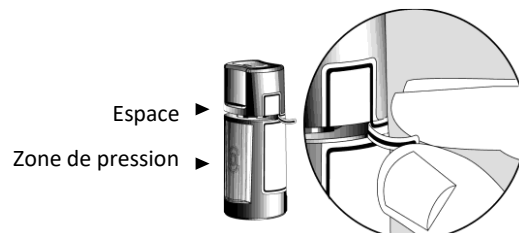


Figure B

3. 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.

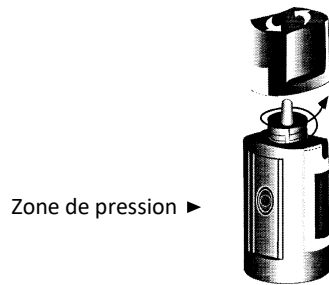


Figure C

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

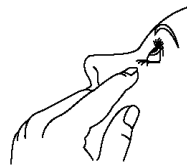


Figure D

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



Figure E

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

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

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

TRUSOPT sans préservateur

Utilisez l'ampoule de TRUSOPT sans préservateur immédiatement après son ouverture. Jetez le reste de la solution immédiatement après utilisation.

Directives d'utilisation

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

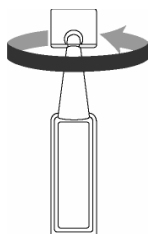


Figure F

3. 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 G.

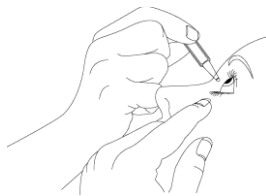


Figure G

4. Appliquez une goutte dans l'œil atteint conformément aux directives de votre professionnel de la santé. Chaque ampoule renferme suffisamment de solution pour les deux yeux.
5. Après l'application, fermez la paupière et appuyez dans le coin de votre œil avec un doigt pendant environ 2 minutes. Cela aidera à empêcher le médicament de se disperser dans le reste de votre corps.
6. Après l'application, jetez l'ampoule même s'il reste de la solution.
7. Conservez les ampoules restantes dans le sachet en aluminium et utilisez-les dans les 15 jours qui suivent.

Dose habituelle

Votre médecin vous dira quelle dose vous devez prendre et pendant combien de temps vous devez utiliser TRUSOPT ou TRUSOPT sans préservateur.

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

Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris une trop grande quantité de TRUSOPT ou de TRUSOPT sans préservateur, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose omise

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

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à TRUSOPT ou à TRUSOPT sans préservateur?

Lorsque vous prenez TRUSOPT ou TRUSOPT sans préservateur, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Vous pourriez présenter des symptômes oculaires, tels que :

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

Les autres effets indésirables possibles sont, entre autres :

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

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

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, enflure de la bouche, de la gorge et des lèvres, difficulté à respirer, peau bleutée, choc, perte de conscience, tension artérielle basse			✓
Syndrome de Stevens-Johnson (éruption cutanée grave) : rougeur, cloques sur la peau ou peau qui pèle au niveau de l'intérieur des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des parties génitales, avec fièvre, frissons, maux de tête, toux, courbatures ou gonflement des ganglions			✓
Épidermolyse bulleuse toxique (réaction cutanée grave) : rougeur, cloques sur la peau ou peau qui pèle sur de grandes régions du corps			✓
Urolithiase (calculs aux reins) : douleur en urinant, fortes douleurs en dessous des côtes, sur le côté et dans le dos			✓
Augmentation de la fréquence cardiaque		✓	
Hypertension (tension artérielle élevée) : essoufflement, fatigue, étourdissements ou évanouissement, douleur ou pression thoracique, gonflement des chevilles et des jambes, accélération du pouls ou palpitations cardiaques			✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommode qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

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

Conservation

TRUSOPT

Conserver à une température de 15 à 25 °C. Protéger de la lumière.

TRUSOPT sans conservateur

Conserver à une température de 15 à 25 °C dans le sachet protecteur en aluminium. Protéger de la lumière.

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

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

Pour en savoir plus sur TRUSOPT ou sur TRUSOPT sans conservateur :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant www.elvium.ca, ou peut être obtenu en composant le 1-833-744-0005.

Le présent feuillet a été rédigé par Elvium Life Sciences.

Dernière révision : 28 novembre 2023

TRUSOPT® est une marque déposée de Elvium Life Sciences.