

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **AZARGA**<sup>MC</sup>

**brinzolamide et maléate de timolol**

**suspension ophtalmique**

**de brinzolamide 1,0 % et de timolol 0,5 % (sous forme de maléate de timolol)**

Thérapie de la pression intra-oculaire élevée  
(Inhibiteur de l'anhydrase carbonique topique et agent bêtabloquant topique)

Alcon Canada Inc.  
2665 boul. Meadowpine  
Mississauga (Ontario) L5N 8C7  
[www.alcon.ca](http://www.alcon.ca)

Date de révision :  
7 août 2009

N° de contrôle de soumission : 123537

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ .....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGES CLINIQUES.....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES .....	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	12
SURDOSAGE .....	12
MÉCANISME D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	13
CONSERVATION ET STABILITÉ.....	16
INSTRUCTIONS SPÉCIALES DE MANIPULATION .....	16
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	16
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>17</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	17
ÉTUDES CLINIQUES.....	18
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	21
MICROBIOLOGIE .....	23
TOXICOLOGIE .....	23
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....</b>	<b>30</b>

Pr **AZARGA<sup>MC</sup>**  
**brinzolamide et maléate de timolol**

**suspension ophtalmique**  
**de brinzolamide 1,0 % et de timolol 0,5 % (sous forme de maléate de timolol)**

**PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ**

**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique/concentrations</b>	<b>Ingrédients non médicinaux d'importance clinique</b>
Ophtalmique (topique)	Suspension de brinzolamide 1,0 % et de timolol 0,5 % (sous forme de maléate de timolol)	Chlorure de benzalkonium <i>Voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement pour la liste complète des ingrédients.</i>

**INDICATIONS ET USAGES CLINIQUES**

La suspension ophtalmique AZARGA<sup>MC</sup> (brinzolamide/timolol) est indiquée pour la réduction de la pression intra-oculaire (PIO) chez les patients présentant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire, lorsque la réduction de la PIO sous monothérapie est insuffisante et que le traitement d'association est approprié.

**Personnes âgées (> 65 ans) :**

On n'a observé aucune différence globale d'innocuité et d'efficacité entre les patients âgés et les autres patients adultes.

**Enfants (< 18 ans) :**

L'innocuité et l'efficacité de la suspension AZARGA<sup>MC</sup> n'ont pas été établies chez les enfants. L'utilisation du produit est déconseillée chez ces patients tant qu'on ne disposera pas de données supplémentaires.

**CONTRE-INDICATIONS**

- Hypersensibilité à la brinzolamide, au timolol ou à tout ingrédient de la formulation ou du contenant (pour la liste complète, se reporter à la section « Formes posologiques, composition et conditionnement » de la monographie)
- Asthme bronchique, antécédents d'asthme bronchique ou de broncho-pneumopathie chronique obstructive sévère

- Bradycardie sinusale, bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou du troisième degré, insuffisance cardiaque manifeste ou choc cardiogénique
- Rhinite allergique sévère et hyperréactivité bronchique; hypersensibilité à d'autres bêtabloquants
- Acidose hyperchlorémique
- Insuffisance rénale sévère
- Hypersensibilité aux sulfamides

Aucune étude n'a été menée avec la suspension ophtalmique AZARGA<sup>MC</sup> (brinzolamide/timolol) ni avec aucune suspension ophtalmique de maléate de timolol chez des patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale ou une acidose hyperchlorémique. La brinzolamide et son principal métabolite sont excrétés surtout par les reins et la suspension AZARGA<sup>MC</sup> est donc contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Effets généraux**

Comme d'autres agents ophtalmiques topiques, la brinzolamide et le timolol passent dans la circulation générale.

En raison de la composante bêta-adrénergique (timolol), on peut observer les types de réactions indésirables cardio-vasculaires et pulmonaires qui caractérisent les bêtabloquants en administration générale. Toute insuffisance cardiaque doit être convenablement maîtrisée avant de commencer le traitement par la suspension ophtalmique AZARGA<sup>MC</sup> (brinzolamide/timolol). Chez les patients ayant des antécédents de maladie cardiaque sévère, il convient d'être attentif aux signes d'insuffisance cardiaque et de surveiller la fréquence cardiaque.

On a signalé, après l'administration du maléate de timolol, des cas de réactions respiratoires et cardiaques pouvant aller jusqu'au décès par bronchospasme chez certains patients asthmatiques et, rarement, un décès associé à une insuffisance cardiaque.

Les bêtabloquants doivent être administrés avec prudence aux patients sujets à des hypoglycémies spontanées ou présentant un diabète insulino-dépendant instable, car les bêtabloquants peuvent masquer les signes et les symptômes d'hypoglycémie aiguë. Ils peuvent aussi masquer les signes d'hyperthyroïdie et accentuer un angor de Prinzmetal et causer des troubles circulatoires centraux et périphériques intenses et une hypotension.

Le timolol peut interagir avec d'autres médicaments.

L'effet sur la pression intra-oculaire ou les effets connus du bêtablocage général peuvent être renforcés par l'administration de la suspension AZARGA<sup>MC</sup> aux patients recevant déjà un bêtabloquant par voie orale. On déconseille l'utilisation de deux bêtabloquants à usage local ou de deux inhibiteurs de l'anhydrase carbonique à usage local.

La suspension AZARGA<sup>MC</sup> contient de la brinzolamide, un sulfamide. Après administration topique, elle peut avoir les mêmes effets indésirables attribuables aux sulfamides. On a signalé des déséquilibres acido-basiques avec les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique administrés par voie orale. Arrêter l'utilisation du médicament en présence de signes de réaction grave ou d'hypersensibilité.

Il existe un potentiel de renforcement additif des effets généraux connus de l'inhibition de l'anhydrase carbonique chez les patients recevant en même temps un inhibiteur de l'anhydrase carbonique par voie orale et la suspension AZARGA<sup>MC</sup>. L'administration concomitante de la suspension AZARGA<sup>MC</sup> et d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique oraux n'a pas été étudiée et elle est déconseillée.

### **Effets hépatiques**

La suspension AZARGA<sup>MC</sup> n'a pas été étudiée chez des patients présentant une insuffisance hépatique et devrait donc être utilisée avec prudence en cas d'insuffisance hépatique.

### **Effets sur le système immunitaire**

#### **Réactions anaphylactiques**

Il se peut que les patients traités par des bêtabloquants et ayant des antécédents d'atopie ou de réaction anaphylactique sévère à une variété d'allergènes ne répondent pas aux doses usuelles d'adrénaline utilisées pour traiter les réactions anaphylactiques.

### **Effets oculaires**

L'expérience du traitement par la suspension AZARGA<sup>MC</sup> chez les patients présentant un glaucome pseudo exfoliatif ou un glaucome pigmentaire est limitée.

La suspension AZARGA<sup>MC</sup> n'a pas été étudiée chez les patients présentant un glaucome à angle étroit.

Le rôle que pourrait avoir la brinzolamide dans la fonction endothéliale cornéenne n'a pas été étudié chez les patients dont la cornée est fragilisée (notamment lorsque le nombre de cellules endothéliales est faible). En particulier, aucune étude ne concerne les porteurs des lentilles cornéennes et on recommande de surveiller étroitement ces patients sous brinzolamide, étant donné que les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique peuvent affecter l'hydratation de la cornée et que le port de lentilles cornéennes peut augmenter le risque pour la cornée. On recommande une surveillance étroite dans d'autres cas de cornée fragilisée, tels que les patients diabétiques.

La suspension AZARGA<sup>MC</sup> contient du chlorure de benzalkonium, qui peut causer une irritation de l'œil et qui change la couleur des lentilles cornéennes souples. Éviter tout contact avec des lentilles cornéennes souples. Signaler aux patients qu'ils doivent enlever leurs lentilles cornéennes avant d'instiller la suspension AZARGA<sup>MC</sup> et attendre 15 minutes après l'instillation pour les remettre.

Comme dans le cas de toutes les gouttes oculaires, la vision peut être trouble après l'instillation ou d'autres problèmes visuels peuvent réduire la capacité à conduire des machines. Si la vision est trouble après l'instillation, le patient doit attendre qu'elle soit redevenue nette avant de

prendre le volant ou d'utiliser une machine.

### **Populations particulières**

#### **Femmes enceintes :**

On ne dispose pas de données adéquates résultant de l'utilisation de la brinzolamide chez les femmes enceintes. Les études chez l'animal ont révélé une toxicité pour la reproduction. Le risque chez l'humain est inconnu.

Des études épidémiologiques bien contrôlées de l'utilisation de bêtabloquants à action générale n'ont révélé aucun effet de malformation, mais on a observé des effets pharmacologiques comme la bradycardie chez les fœtus ou les nouveau-nés. Selon les données concernant un nombre limité de grossesses avec exposition, le timolol des solutions ophtalmiques semble n'avoir d'effet indésirable ni sur la grossesse ni sur la santé des fœtus/nouveau-nés. Par contre, on a signalé un cas de bradycardie et d'arythmie chez le fœtus d'une femme traitée par une solution ophtalmique de timolol. On ne dispose pas actuellement d'autres données épidémiologiques pertinentes.

La suspension AZARGA<sup>MC</sup> ne devrait être utilisée durant la grossesse que si les bienfaits possibles justifient le risque pour le fœtus.

#### **Femmes allaitantes :**

On ignore si la brinzolamide est excrétée dans le lait maternel. Les études chez l'animal montrent une excrétion de la brinzolamide dans le lait des femelles. Le timolol passe effectivement dans le lait maternel, mais, aux doses thérapeutiques des solutions ophtalmiques, la dose calculée de timolol serait trop faible pour produire un bêtablocage clinique chez l'enfant au sein.

Étant donné le potentiel de réaction indésirable grave à la suspension AZARGA<sup>MC</sup> chez l'enfant au sein, la décision doit être d'arrêter l'allaitement ou le médicament, compte tenu de l'importance du médicament pour la mère.

#### **Enfants (< 18 ans) :**

L'innocuité et l'efficacité de la suspension AZARGA<sup>MC</sup> n'ont pas été établies chez les enfants.

#### **Personnes âgées (> 65 ans) :**

Chez les personnes âgées, les inhibiteurs oraux de l'anhydrase carbonique peuvent réduire la capacité à exécuter des tâches nécessitant de la vivacité d'esprit et/ou une bonne coordination des mouvements. La suspension AZARGA<sup>MC</sup> passe dans la circulation générale et cet effet peut donc se produire chez les personnes âgées instillant la suspension AZARGA<sup>MC</sup>.

### **Surveillance et tests de laboratoire**

L'examen des données de laboratoire (hématologie, chimie sanguine et analyse d'urine) obtenues lors d'une étude de pharmacocinétique unique n'a permis d'identifier aucun problème d'innocuité.

## RÉACTIONS INDÉSIRABLES

### Aperçu des réactions indésirables

La réaction indésirable au médicament la plus fréquemment signalée lors d'études cliniques portant sur plus de 500 patients traités par la suspension ophtalmique AZARGA<sup>MC</sup> (brinzolamide/timolol) est la vision trouble (6 %) après l'instillation, durant quelques secondes à quelques minutes.

La réaction indésirable générale la plus fréquemment signalée est la dysgueusie (goût amer ou inhabituel dans la bouche après l'instillation topique oculaire). Cette réaction est probablement causée par le passage des gouttes oculaires dans le rhinopharynx par le canal rhinolacrymal et elle est attribuable à la composante brinzolamide du médicament d'association. Une occlusion rhinolacrymale ou la fermeture lente des paupières après l'instillation peuvent aider à réduire l'incidence de cet effet.

La suspension AZARGA<sup>MC</sup> contient de la brinzolamide, un sulfamide inhibiteur de l'anhydrase carbonique qui passe dans la circulation générale. Les effets sur l'appareil digestif et sur les systèmes nerveux, hématologique et rénal et les effets métaboliques sont caractéristiques des effets associés aux inhibiteurs généraux de l'anhydrase carbonique. L'administration topique peut s'accompagner des types de réactions indésirables qui sont attribuables aux inhibiteurs de l'anhydrase carbonique oraux.

### Réactions indésirables durant les études cliniques

*Les études cliniques sont menées dans des conditions très précises, de sorte que les taux de réactions indésirables observés durant ces études ne correspondent pas nécessairement aux taux observés dans la réalité et ne devraient pas être comparés aux taux de réactions indésirables observés durant des études cliniques portant sur d'autres médicaments. Les renseignements sur les réactions indésirables provenant des études cliniques permettent d'identifier les événements indésirables qui sont liés au médicament et d'obtenir des taux approximatifs.*

Au cours de 5 études cliniques, la suspension AZARGA<sup>MC</sup> a été administrée à 501 patients à la dose d'une goutte deux fois/jour pendant 1 an au maximum. Le tableau 1 liste les réactions indésirables les plus fréquentes ( $\geq 1$  %) observées lors des études cliniques.

**Tableau 1 : Réactions indésirables liées au traitement  $\geq 1$  %**

Termes privilégiés du MedDRA (Version 10,0)	AZARGA <sup>MC</sup> N = 501 (%)	COSOPT* N = 264 (%)	AZOPT <sup>MD</sup> N = 203 (%)	Timolol N = 236 (%)
<b>Troubles oculaires</b>				
Vision trouble	6 %	1 %	3 %	1 %
Irritation oculaire	4 %	12 %	2 %	3 %
Douleur oculaire	3 %	9 %	0 %	1 %
Sensation de corps étranger dans les yeux	1 %	0 %	0 %	0 %
<b>Troubles du système nerveux</b>				
Dysgueusie	2 %	2 %	5 %	0 %

### **Réactions indésirables moins fréquentes (< 1 %) durant les études cliniques**

**Troubles oculaires :** hyperémie conjonctivale, démangeaisons, baisse de la pression intra-oculaire, hyperémie oculaire, kératite ponctuée, sécheresse oculaire, écoulements, sensations anormales dans l'œil, inflammation de la chambre antérieure, asthénopie, blépharite, blépharite allergique, conjonctivite allergique, trouble de la cornée, érosion de la cornée, encroûtement de la marge palpébrale, prurit des paupières, érythème des paupières, larmolement accru, photophobie, hyperémie sclérale. **Troubles psychiatriques :** insomnie. **Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :** broncho-pneumopathie chronique obstructive, toux, douleur pharyngo-laryngée, rhinorrhée. **Troubles de la peau et du tissu sous-cutané :** trouble de la pilosité, lichen plan. **Troubles vasculaires :** diminution de la pression artérielle

### **Autres réactions indésirables observées avec les composantes de la suspension AZARGA<sup>MC</sup>**

La suspension AZARGA<sup>MC</sup> contient de la brinzolamide et du timolol (sous forme de maléate de timolol). D'autres réactions indésirables, accompagnant les composantes individuelles de l'association, ont été observées durant les études cliniques et peuvent se produire lors de l'utilisation de la suspension AZARGA<sup>MC</sup>. Ce sont :

#### **Brinzolamide 1,0 % (durant les études cliniques)**

**Troubles hématologiques et du système lymphatique :** augmentation des chlorures sanguins, diminution du nombre de globules rouges. **Troubles cardiaques :** angine de poitrine, arythmie, bradycardie, détresse cardio-respiratoire, augmentation de la fréquence cardiaque, irrégularité de la fréquence cardiaque, palpitations, tachycardie. **Troubles de l'oreille et du labyrinthe :** tinnitus, vertiges. **Troubles oculaires :** conjonctivite, défaut de l'épithélium cornéen, trouble de l'épithélium cornéen, coloration de la cornée, œdème de la cornée, dépôts oculaires, diplopie, allergie oculaire, gonflement oculaire, trouble des paupières, œdème des paupières, éblouissement, hypoesthésie oculaire, augmentation de la pression intra-oculaire, kératite, kératoconjonctivite sèche, kératopathie, madarosis, meibomite, gêne oculaire, augmentation du ratio C/D du nerf optique, photopsie, ptérygion, pigmentation sclérale, kyste sous-conjonctival, réduction de l'acuité visuelle, trouble visuel. **Troubles gastro-intestinaux :** malaise abdominal, diarrhée, sécheresse de la bouche, dyspepsie, flatulence, défécations fréquentes, trouble digestif, hypoesthésie orale, nausées, œsophagite, paresthésie orale, malaise gastrique, douleur abdominale supérieure, vomissements. **Troubles généraux et affections au point d'administration :** asthénie, malaise thoracique, douleur thoracique, fatigue, sensation d'anomalie, sensation d'instabilité, irritabilité, malaise, résidu médicamenteux, douleur, œdème périphérique. **Troubles hépatobiliaires :** anomalie des tests de la fonction hépatique. **Troubles du système immunitaire :** hypersensibilité. **Infections et infestations :** rhinopharyngite, pharyngite, rhinite, sinusite. **Lésions, intoxications et complications liées aux procédures :** corps étranger dans l'œil. **Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif :** arthralgie, douleur dorsale, spasmes musculaires, myalgie, douleur dans les extrémités. **Troubles du système nerveux :** aguesie, amnésie, étourdissements, maux de tête, hypoesthésie, trouble moteur, trouble de mémoire, paresthésie, somnolence, tremblements. **Troubles psychiatriques :** apathie, trouble de l'humeur, dépression, diminution de la libido, nervosité, cauchemars. **Troubles rénaux et urinaires :** pollakiurie, douleurs rénales. **Troubles de l'appareil reproducteur et du sein :** dysérection. **Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :** asthme, hyperactivité bronchique, dyspnée, épistaxis, congestion nasale, sécheresse nasale, sécrétions rétronasales, éternuements, irritation de la gorge, congestion des voies respiratoires

supérieures. **Troubles de la peau et du tissu sous-cutané** : alopecie, dermatite, érythème, prurit généralisé, éruption cutanée, éruption maculo-papuleuse, tiraillements cutanés, urticaire.

**Troubles vasculaires** : augmentation de la pression artérielle, hypertension

### **Timolol 0,5 % (durant les études cliniques)**

**Troubles cardiaques** : arythmie, bloc auriculo-ventriculaire, bradycardie, arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque, palpitations. **Troubles oculaires** : conjonctivite, diplopie, ptose palpébrale, kératite, trouble visuel. **Troubles gastro-intestinaux** : diarrhée, nausées. **Troubles généraux et affections au point d'administration** : asthénie, douleur thoracique. **Troubles du métabolisme et de la nutrition** : hypoglycémie. **Troubles du système nerveux** : ischémie cérébrale, accident vasculaire cérébral, étourdissements, maux de tête, myasthénie grave, paresthésie, syncope. **Troubles psychiatriques** : dépression. **Troubles respiratoires thoraciques et médiastinaux** : bronchospasme, dyspnée, congestion nasale, insuffisance respiratoire. **Troubles de la peau et du tissu sous-cutané** : alopecie, éruption cutanée. **Troubles vasculaires** : hypotension.

### **Observations cliniques d'anomalies hématologiques et chimiques**

La suspension AZARGA<sup>MC</sup> n'a aucun effet lié au traitement sur les paramètres de laboratoire qui soit cliniquement pertinent.

### **Réactions indésirables après la commercialisation**

Voici les réactions indésirables dues aux composantes individuelles de la suspension AZARGA<sup>MC</sup>, la brinzolamide 1,0 % et le timolol 0,5 %, identifiées durant l'utilisation après commercialisation, qui n'ont pas été signalées durant les études cliniques de la suspension AZARGA<sup>MC</sup>.

### **Brinzolamide 1,0 % (après la commercialisation)**

**Troubles hématologiques et du système lymphatique** : agranulocytose, thrombocytopenie. **Troubles cardiaques** : trouble cardiaque, extrasystoles supraventriculaires. **Troubles congénitaux et familiaux/génétiques** : anomalie congénitale. **Troubles de l'oreille et du labyrinthe** : douleurs d'oreille. **Troubles oculaires** : opacité cornéenne, trouble de l'iris, trouble périorbitaire, trouble de l'accommodation, fibrine dans la chambre antérieure, blépharospasme, décollement de la choroïde, hémorragie conjonctivale, irritation de la conjonctive, œdème conjonctival, cicatrice de la conjonctive, dégénérescence de la cornée, cercles sombres sous les yeux, troubles de la membrane de Descemet, œdème oculaire, exfoliation de la paupière, iritis, œdème maculaire, trouble vasculaire oculaire, oculogyration, drusen papillaires, uvéite, éclat visuel. **Troubles gastro-intestinaux** : douleur abdominale, hémorragie buccale, dysphagie, pancréatite aiguë. **Troubles généraux et affections au point d'administration** : intolérance du médicament, inefficacité du médicament, affection aggravée, réaction indésirable au médicament, œdème du visage, douleur faciale, sensation de froid, pyrexie, sensation de corps étranger. **Troubles hépatobiliaires** : ictère. **Troubles du système immunitaire** : choc anaphylactique. **Lésions, intoxications et complications liées aux procédures** : blessure, lésion des extrémités, exposition au médicament durant la grossesse, hématome péri orbital, échec de greffe. **Infections et infestations** : bronchite, herpès ophtalmique, infection à herpès-virus, pneumonie. **Examens** : augmentation de la gamma-glutamyltransférase, augmentation des enzymes hépatiques, augmentation de l'acide lactique sanguin, augmentation de l'urée sanguine,

diminution de la température corporelle, anomalie à l'électrocardiogramme. **Troubles du métabolisme et de la nutrition** : acidose métabolique, anorexie. **Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif** : malaise musculo-squelettique. **Troubles du système nerveux** : hypoguesie, hyposmie, anosmie, aphonie, sensation de brûlure, sensation de brûlure des muqueuses, infarctus cérébral, accident vasculaire cérébral, convulsions, troubles de l'attention, paralysie faciale, hyperesthésie, léthargie, perte de conscience. **Troubles psychiatriques** : anxiété, agitation, bradyphrénie, symptôme dépressif, peur, impatiences, blocage mental. **Troubles rénaux et urinaires** : troubles de la miction, urgence mictionnelle, insuffisance rénale aiguë. **Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux** : bronchospasme, sécheresse de la gorge, dysphonie, trouble pulmonaire, malaise nasal, anomalies du cornet nasal, détresse respiratoire, insuffisance respiratoire. **Troubles de la peau et du tissu sous-cutané** : prurit, dermatite de contact, eczéma, hyperhidrose, sécheresse de la peau, changement de la couleur des cheveux, anomalie de la texture des cheveux, œdème péri orbital, psoriasis, éruption cutanée générale, éruption cutanée prurigineuse, éruption cutanée vésiculaire, hyperpigmentation de la peau, réaction cutanée, œdème du visage, purpura vasculaire. **Interventions chirurgicales et médicales** : opération des sinus. **Troubles vasculaires** : angiopathie, hématome, bouffées de chaleur.

#### **Timolol 0,5 % (après la commercialisation)**

**Troubles cardiaques** : bloc auriculo-ventriculaire complet, rythme idioventriculaire accéléré, cardiotoxicité, infarctus du myocarde, bradycardie sinusale. **Troubles congénitaux et familiaux/génétiques** : anomalies congénitales multiples. **Troubles de l'oreille et du labyrinthe** : vertiges. **Troubles endocriniens** : troubles de la thyroïde. **Troubles oculaires** : réduction de l'acuité visuelle, dépôts cornéens, œdème conjonctival, œdème cornéen, opacité cornéenne, cicatrice de la cornée, ectropion, allergie oculaire, trouble oculaire, kératopathie, myosis. **Troubles généraux et affections au point d'administration** : malaise thoracique, inefficacité du médicament, interaction médicamenteuse, fatigue, refroidissement périphérique, tachyphylaxie. **Troubles du système immunitaire** : hypersensibilité. **Infections et infestations** : rhinopharyngite. **Lésions, intoxications et complications liées aux procédures** : exposition accidentelle, exposition au médicament durant la grossesse, chute, erreur de traitement, échec de greffe. **Examens** : augmentation de la fréquence cardiaque, augmentation du phosphore sanguin, anomalie du pouls, augmentation de la vitesse respiratoire, test cutané positif. **Troubles du métabolisme et de la nutrition** : acidose métabolique. **Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif** : faiblesse musculaire, myalgie. **Troubles du système nerveux** : amnésie, trouble de l'équilibre, diminution du niveau de conscience, hypotonie, léthargie, trouble du système nerveux. **Troubles psychiatriques** : état de confusion, nervosité. **Troubles de l'appareil reproducteur et du sein** : ménorragie. **Troubles de la peau et du tissu sous-cutané** : prurit, dermatite, dermatite de contact, érythème, œdème péri orbital, exfoliation cutanée, nécrolyse épidermique toxique

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Aperçu

Aucune étude d'interaction médicamenteuse précise n'a été menée avec la suspension ophtalmique AZARGA<sup>MC</sup> (brinzolamide/timolol). Lors des études cliniques, la suspension AZARGA<sup>MC</sup> a été utilisée en même temps que les médicaments à action générale suivants, sans signe d'interaction indésirable : antihistaminiques, anti-infectieux, médicaments cardio-vasculaires, médicaments du système nerveux, analgésiques/antipyrétiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens, agents psychothérapeutiques, antidiabétiques et agents thyroïdiens. Toutefois, il convient d'examiner le potentiel d'interactions avec d'autres médicaments.

### Interactions avec d'autres médicaments

La suspension AZARGA<sup>MC</sup> contient de la brinzolamide, un inhibiteur de l'anhydrase carbonique qui, bien qu'administré par voie topique, passe dans la circulation générale. On a signalé des troubles acido-basiques avec les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique administrés par voie orale. Le potentiel d'interaction doit donc être envisagé chez les patients qui reçoivent la suspension AZARGA<sup>MC</sup>.

Les isoenzymes du cytochrome P-450, qui sont responsables du métabolisme de la brinzolamide, comprennent l'isoenzyme CYP3A4 (principale) et les isoenzymes CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 et CYP2C9. On peut s'attendre à ce que les inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4, comme le kétoconazole, l'itraconazole, le clotrimazole, le ritonavir et la troléandomycine, inhibent le métabolisme de la brinzolamide par la CYP3A4. On recommande la prudence en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs de la CYP3A4. La brinzolamide n'inhibe pas les isoenzymes du cytochrome P-450.

Il existe un potentiel d'effets additifs se traduisant par une hypotension et/ou par une bradycardie marquée lors de l'administration concomitante de solutions ophtalmiques contenant des bêtabloquants, comme le timolol, avec des inhibiteurs calciques oraux, de la guanéthidine, d'autres agents bloquants bêta-adrénergiques, des antiarythmiques, des glucosides digitaliques ou des parasymphomimétiques.

La réaction d'hypertension au retrait soudain de la clonidine peut être potentialisée par la prise de bêtabloquants.

On a signalé un effet synergique de bêtablocage général (par exemple, diminution de la fréquence cardiaque) lors d'un traitement associant des inhibiteurs de la CYP2D6 (quinidine, cimétidine, par exemple) et le timolol.

### Interactions avec des aliments

On ne prévoit pas d'interactions avec des aliments après l'administration topique oculaire.

### Interactions avec des produits à base d'herbes médicinales

On ne prévoit pas d'interactions avec des produits à base d'herbes médicinales après l'administration topique oculaire.

### **Interactions avec les tests de laboratoire**

On ne prévoit pas d'interactions avec les tests de laboratoire après l'administration topique oculaire.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Paramètres d'administration**

Pour remplacer un antiglaucome ophtalmique par la suspension ophtalmique AZARGA<sup>MC</sup> (brinzolamide/timolol), arrêter le premier agent et commencer l'administration de la suspension AZARGA<sup>MC</sup> le lendemain.

Si on utilise plusieurs médicaments ophtalmiques topiques, les produits doivent être administrés à 5 minutes d'intervalle au moins.

### **Dose recommandée et ajustement de la dose**

La dose pour les adultes est une goutte de suspension AZARGA<sup>MC</sup> dans le sac conjonctival de l'œil affecté ou des deux yeux, deux fois par jour.

### **Dose oubliée**

En cas d'oubli d'une dose, instiller une seule goutte dès que possible avant de reprendre le schéma d'administration normal. Ne pas doubler la dose pour rattraper l'oubli.

### **Administration**

On recommande l'occlusion rhinolacrymale ou la fermeture en douceur de la paupière après l'instillation. Cette méthode permet de réduire le passage dans la circulation générale du médicament administré par la voie oculaire et peut se traduire par une diminution des réactions indésirables générales.

Recommander aux patients de bien agiter la bouteille avant l'utilisation.

Pour éviter de contaminer le compte-gouttes et la solution, prendre bien soin de ne pas toucher les paupières, les zones avoisinantes ni aucune autre surface avec l'extrémité du compte-gouttes. Rappeler aux patients qu'ils doivent refermer hermétiquement la bouteille après l'usage.

## **SURDOSAGE**

**Si on soupçonne un surdosage, consulter le centre antipoison de votre région.**

On ne dispose pas de données chez l'humain sur le surdosage par ingestion accidentelle ou délibérée de la suspension ophtalmique AZARGA<sup>MC</sup> (brinzolamide/timolol).

En cas de surdosage avec la suspension AZARGA<sup>MC</sup>, adopter un traitement symptomatique de soutien. Il peut se produire un déséquilibre électrolytique, une acidose et des effets sur le système nerveux central. Surveiller les électrolytes sériques, en particulier le potassium, et le pH sanguin. Des études ont montré que le timolol était difficile à éliminer par dialyse.

## **MÉCANISME D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mécanisme d'action**

La suspension ophtalmique AZARGA<sup>MC</sup> (brinzolamide/timolol) contient deux ingrédients actifs : la brinzolamide et le maléate de timolol. Chacune de ces deux composantes abaisse la PIO élevée, essentiellement en réduisant la sécrétion de l'humeur aqueuse par des mécanismes différents. Les effets combinés des deux composantes produisent une réduction de la PIO plus importante que celle obtenue avec l'une ou l'autre composante administrée seule.

La brinzolamide est un puissant inhibiteur de l'AC-II humaine, l'isoenzyme prédominante dans l'œil. L'inhibition de l'anhydrase carbonique dans les procès ciliaires de l'œil diminue la sécrétion de l'humeur aqueuse, apparemment en ralentissant la formation des ions bicarbonate, ce qui se traduit par une diminution du transport du sodium et des liquides.

Le timolol est un bêtabloquant non sélectif qui n'a pas d'activité sympathomimétique intrinsèque, d'activité dépressive directe sur le myocarde ni d'activité stabilisatrice de la membrane. Les études de tonographie et de fluorophotométrie chez l'homme suggèrent qu'il agit surtout en réduisant la formation de l'humeur aqueuse et en augmentant légèrement la capacité d'évacuation.

### **Pharmacodynamie**

La suspension AZARGA<sup>MC</sup> instillée dans l'œil agit en réduisant la pression intra-oculaire, qu'elle soit élevée ou normale, avec ou sans glaucome. La pression intra-oculaire élevée est un facteur de risque majeur dans la pathogenèse de la perte de champ visuel du glaucome. Plus la pression intra-oculaire est élevée, plus la probabilité de perte de champ visuel et de lésion du nerf optique dues au glaucome est grande. L'étude AGIS (*Advanced Glaucoma Intervention Study*) (1) a établi que la pression intra-oculaire élevée était un facteur de risque certain de perte de champ visuel due au glaucome. Les yeux dont la pression intra-oculaire était inférieure à 18 mmHg à toutes les visites n'ont montré que peu ou pas du tout de perte de champ visuel durant les six ans de la période de surveillance.

#### *Effets cliniques :*

Lors d'une étude clinique contrôlée de douze mois, portant sur des patients qui présentaient un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire, dont la PIO moyenne de base était comprise entre 25 et 27 mmHg et qui, de l'avis de l'investigateur, pouvaient bénéficier d'un traitement d'association, l'effet d'abaissement de la PIO moyenne par la suspension AZARGA<sup>MC</sup> administrée deux fois par jour était compris entre 7 et 9 mmHg (2).

Lors d'une étude clinique contrôlée de six mois, portant sur des patients présentant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire et dont la PIO moyenne de base était comprise entre

25 et 27 mmHg, l'effet d'abaissement de la PIO moyenne de base par la suspension AZARGA<sup>MC</sup> administrée deux fois par jour était compris entre 7 et 9 mmHg. Cet effet d'abaissement dépassait de 3 mmHg au maximum celui de la brinzolamide 1,0 % administré deux fois par jour et de 2 mmHg au maximum l'effet du timolol 0,5 % administré deux fois par jour. On a observé une réduction de la PIO moyenne statistiquement supérieure à celle de la brinzolamide et à celle du timolol à tous les points de mesure et à toutes les visites durant toute la durée de l'étude (3).

Lors de deux études cliniques contrôlées, la gêne oculaire à l'instillation de la suspension AZARGA<sup>MC</sup> était notablement plus faible que la gêne signalée à l'instillation de COSOPT (2,4).

## **Pharmacocinétique**

**Tableau 2 : Concentrations de brinzolamide et de N-déséthyl brinzolamide dans les globules rouges à l'état d'équilibre chez des sujets en bonne santé après l'administration de la suspension AZARGA<sup>MC</sup>**

	<b>C<sub>107</sub> (<math>\mu</math>M)</b>	<b>ASC jours 15-107 (<math>\mu</math>M.jours)</b>
<b>brinzolamide</b>	18,4 $\pm$ 3,01	1681 $\pm$ 225
<b>N-déséthyl-brinzolamide</b>	1,57 $\pm$ 1,13	118 $\pm$ 61,8

**Tableau 3 : Concentrations de timolol à l'état d'équilibre chez des sujets en bonne santé après l'administration de la suspension AZARGA<sup>MC</sup>**

	<b>C<sub>max</sub> (ng/mL)</b>	<b>T<sub>max</sub> (h)</b>	<b>ASC 0-12 (ng.h/mL)</b>	<b>t<sub>1/2</sub> (h)</b>
<b>timolol</b>	0,824 $\pm$ 0,453	0,79 $\pm$ 0,45	4,71 $\pm$ 2,49	4,8 $\pm$ 1,8 h

### **Absorption :**

Après l'administration topique oculaire de la suspension AZARGA<sup>MC</sup>, la brinzolamide et le timolol sont absorbés à travers la cornée et passent dans la circulation générale. Lors d'une étude de pharmacocinétique, on a administré par voie orale à des sujets en bonne santé de la brinzolamide (1 mg) deux fois par jour pendant 2 semaines (pour réduire le temps nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre), avant de commencer à administrer la suspension AZARGA<sup>MC</sup>. Après l'administration deux fois par jour de la suspension AZARGA<sup>MC</sup> dans les deux yeux pendant 13 semaines, la concentration moyenne de brinzolamide dans les globules rouges (GR) était de 18,8  $\pm$  3,29  $\mu$ M, 18,1  $\pm$  2,68  $\mu$ M et 18,4  $\pm$  3,01  $\mu$ M aux semaines 4, 10 et 15 respectivement, indiquant le maintien de la concentration de brinzolamide dans les globules rouges à l'état d'équilibre (concentration de saturation de l'AC-II dans les globules rouges de 20  $\mu$ M environ). La C<sub>max</sub> plasmatique moyenne de timolol à l'état d'équilibre était de 0,824 ng/mL et la T<sub>max</sub>, de 0,79 heure après l'administration de la suspension AZARGA<sup>MC</sup>.

### **Distribution :**

Le degré de fixation de la brinzolamide aux protéines plasmatiques est modéré (60 % environ). La brinzolamide est séquestrée dans les globules rouges en raison de sa forte affinité pour l'AC-II et (à un moindre degré) pour l'AC-I. Son métabolite actif, la N-déséthyl-brinzolamide, s'accumule aussi dans les globules rouges, où il se fixe surtout à l'AC-I. Du fait de l'affinité de

la brinzolamide et de son métabolite pour les globules rouges et les AC tissulaires, leur concentration dans le plasma est faible.

Le timolol est mesurable dans l'humeur aqueuse après l'administration d'une solution ophtalmique de timolol et dans le plasma, jusqu'à 12 heures après l'administration de la suspension AZARGA<sup>MC</sup>.

### **Métabolisme :**

Les voies du métabolisme de la brinzolamide font intervenir une N-désalkylation, une O-désalkylation et une oxydation de la chaîne latérale N-propyle. La N-déséthyl brinzolamide est un métabolite majeur de la brinzolamide formé chez l'humain, qui se fixe aussi à l'AC-I en présence de brinzolamide et s'accumule dans les globules rouges. Les études *in vitro* des isoenzymes du cytochrome P450 montrent que le métabolisme de la brinzolamide fait intervenir surtout la CYP3A4 et quatre autres isoenzymes, au moins, la CYP2A6, la CYP2B6, la CYP2C8 et la CYP2C9.

Le timolol est métabolisé selon deux voies. Une voie produit une chaîne latérale éthanolamine sur le cycle thiadiazole et l'autre voie donne une chaîne latérale éthanolique sur l'azote morpholine et une deuxième chaîne latérale similaire avec un groupe carbonyle adjacent à l'azote. Le métabolisme du timolol est assuré essentiellement par l'isoenzyme CYP2D6.

### **Excrétion :**

La brinzolamide est principalement éliminée par excrétion rénale (60 % environ). Environ 20 % de la dose se retrouve dans l'urine sous forme de métabolite. La brinzolamide et la N-déséthyl-brinzolamide sont les principales composantes retrouvées dans l'urine, avec des traces (< 1 %) des métabolites N-desméthoxypropyl et O-desméthyl.

Le timolol et ses métabolites sont surtout excrétés par les reins. Environ 20 % d'une dose de timolol est excrétée dans l'urine sans changement et le reste est excrété dans l'urine sous forme de métabolites. La demi-vie plasmatique ( $t_{1/2}$ ) du timolol est de 4,8 heures après l'administration de la suspension AZARGA<sup>MC</sup>.

### **Populations particulières et affections**

**Enfants :** La suspension AZARGA<sup>MC</sup> n'a pas été évaluée chez les enfants.

**Personnes âgées :** Globalement, on n'a observé aucune différence d'innocuité et d'efficacité entre les personnes âgées et les autres adultes.

**Sexe :** Après l'administration topique oculaire de la suspension AZARGA<sup>MC</sup>, l'analyse des résultats en fonction du sexe n'a décelé aucune différence cliniquement pertinente dans l'exposition générale à la brinzolamide, à la N-déséthyl brinzolamide ou au timolol.

**Race :** On n'envisage aucune différence d'efficacité ou d'innocuité de la suspension AZARGA<sup>MC</sup> en fonction de l'ethnicité.

**Insuffisance hépatique :** La suspension AZARGA<sup>MC</sup> n'a pas été étudiée chez les patients présentant une maladie hépatique.

**Insuffisance rénale :** La suspension AZARGA<sup>MC</sup> n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance rénale.

## **CONSERVATION ET STABILITÉ**

Conserver le médicament à température comprise entre 2 °C et 30 °C. Jeter 60 jours après l'ouverture.

## **INSTRUCTIONS SPÉCIALES DE MANIPULATION**

Aucune.

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

La suspension ophtalmique AZARGA<sup>MC</sup> (brinzolamide/timolol) contient les ingrédients actifs, la brinzolamide 1,0 % (10 mg/mL) et le maléate de timolol 0,5 % (5 mg/mL de timolol), un agent de conservation, le chlorure de benzalkonium 0,01 %, et des ingrédients inactifs : mannitol, carbomer 974P, chlorure de sodium, tyloxapol, édétate disodique, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique (pour ajuster le pH) et eau purifiée.

La suspension AZARGA<sup>MC</sup> est formulée à un pH voisin de 7,2 et est isotonique.

La suspension AZARGA<sup>MC</sup> est présentée dans une bouteille ronde en polyéthylène basse densité de 8 mL avec embout de dispensation en polyéthylène basse densité et un bouchon en polypropylène blanc. La protection est assurée par un dispositif de fermeture à jupe se fondant avec le revêtement de la bouteille, qui se déchire à l'ouverture.

Contenu net : 5 mL de suspension dans une bouteille de 8 mL.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

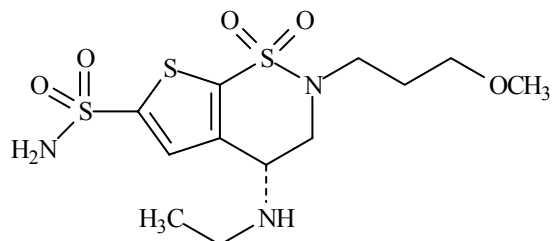
#### Ingrédient actif

Dénomination commune : brinzolamide

Nom chimique : (*R*)-4-(éthylamino)-3,4-dihydro-2-(3-méthoxypropyl)-2*H*-thiéno[3,2-*e*]-1,2-thiazine-6-sulfonamide 1,1-dioxyde

Formule et masse moléculaires : C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S<sub>3</sub>; 383,51

Formule développée :



Propriétés physico-chimiques : Poudre ou cristaux blancs à blanc cassé. Insoluble dans l'eau, légèrement soluble dans l'alcool et dans le méthanol.

#### Ingrédient actif

Dénomination commune : maléate de timolol

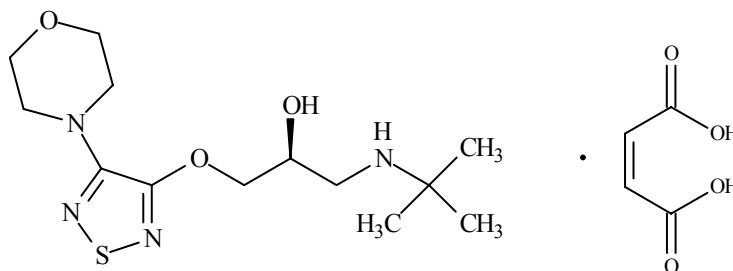
Nom chimique : (-)-1-(*tert*-butylamino)-3-[(4-morpholino-1,2,5-thiadiazol-3-yl)oxy]-2-propanol, maléate (1:1) (sous forme de sel)

Formule moléculaire : C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S • C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

Masse moléculaire du maléate de timolol : 432,49

Masse moléculaire du timolol : 316,42

Formule structurelle :



Propriétés physico-chimiques : Poudre cristalline inodore blanche à blanc cassé. Soluble dans l'eau, dans l'alcool et dans le méthanol; modérément soluble dans le chloroforme et dans le propylène glycol; insoluble dans l'éther et dans le cyclohexane.

## ÉTUDES CLINIQUES

### Données démographiques et conception des études

Le tableau 4 résume les données démographiques des patients pour chacune des 4 études d'évaluation de l'efficacité et du confort de la suspension ophtalmique AZARGA<sup>MC</sup> (brinzolamide/timolol). Globalement, ces données sont représentatives de la population de patients auxquels ce médicament est destiné.

**Tableau 4 : Résumé des données démographiques des patients des études cliniques**

Étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets des études en intention de traiter (n = nombre)	Âge moyen (intervalle)	Sexe
C-97-22 Innocuité et efficacité	Randomisée, à triple insu et groupes parallèles	AZARGA : 1 goutte 2 f/j Timolol : 1 goutte 2 f/j 2 semaines	n = 66	60,8 ans (31-87 ans)	19 H 47 F
C-05-24 Innocuité et efficacité	Randomisée, à double insu et groupes parallèles	AZARGA : 1 goutte 2 f/j AZOPT : 1 goutte 2 f/j Timolol : 1 goutte 2 f/j 6 mois	n = 517	62,8 ans (26-90 ans)	221 H 296 F
C-05-10 Innocuité et efficacité	Randomisée, à double insu et groupes parallèles	AZARGA : 1 goutte 2 f/j COSOPT : 1 goutte 2 f/j 12 mois	n = 431	64,9 ans (22-90 ans)	180 H 251 F
C-05-49 Confort	Randomisée, à double insu et permutation	AZARGA : 1 goutte 2 f/j COSOPT : 1 goutte 2 f/j 1 semaine	n = 95	67,6 ans (32-90 ans)	33 H 62 F

### Résultats des études

Trois études cliniques ont été menées pour évaluer l'innocuité et l'efficacité de la suspension AZARGA<sup>MC</sup>. Toutes les trois ont démontré que la suspension AZARGA<sup>MC</sup> administrée deux fois

par jour produisait des réductions cliniquement pertinentes et statistiquement significatives de la PIO par rapport à la base.

Une autre étude clinique a été menée pour évaluer le confort du produit d'association.

#### Comparaison à une monothérapie (C-97-22)

Étude multicentrique à triple insu et à groupes parallèles, d'une durée de 14 jours (n = 66), comparant la suspension AZARGA<sup>MC</sup> administrée deux fois par jour au timolol 0,5 % administré deux fois par jour chez les patients présentant une PIO élevée  $\geq 22$  mmHg, mal contrôlée après 3 semaines d'administration de timolol 0,5 % deux fois par jour en monothérapie.

La suspension AZARGA<sup>MC</sup> administrée deux fois par jour a produit un abaissement moyen supplémentaire statistiquement significatif de la PIO, compris entre 2,8 mmHg et 3,3 mmHg, par rapport à une solution de timolol 0,5 % en administration ouverte (valeur de base de la PIO supérieure à 21 mmHg). Les différences entre les changements de la PIO moyenne par rapport à la base, allant de 1,0 à 1,6 mmHg en faveur du groupe de traitement par la suspension AZARGA<sup>MC</sup>, étaient statistiquement significatives ( $p \leq 0,0413$ ) pour 4 des 5 points de mesure durant le traitement.

**Tableau 5 : Changements de la PIO moyenne par rapport à la base (mmHg) (C-97-22)**

	Base		Jour 1	Jour 7		Jour 14	
	8 h	10 h	8 h	8 h	10 h	8 h	10 h
<b>AZARGA</b>							
Moyenne	24,6	23,7	-2,8	-2,7	-3,3	-3,2	-3,3
N	33	33	33	33	33	33	33
Valeur P	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
<b>Timolol</b>							
Moyenne	23,9	23,4	-1,6	-1,4	-2,3	-1,7	-2,3
N	30	30	30	28	28	30	30
Valeur P	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,0005	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
<b>Différence</b>	0,7	0,3	-1,2	-1,3	-1,0	-1,6	-1,1
<b>Valeur P</b>	0,1736	0,5965	0,0200	0,0144	0,0679	0,0034	0,0413

#### Contribution des composantes (C-05-24)

Étude multicentrique, randomisée, à double insu, à contrôle actif et groupes parallèles, d'une durée de six mois, conçue pour démontrer la contribution des composantes de la suspension AZARGA<sup>MC</sup> par rapport aux médicaments individuels, suspension AZOPT<sup>MD</sup> (brinzolamide 1,0 %) et solution de timolol 0,5 % chez des patients présentant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire.

La suspension AZARGA<sup>MC</sup> administrée deux fois par jour a produit une efficacité d'abaissement de la PIO supérieure à celle de la suspension AZOPT<sup>MD</sup> et à celle de la solution de timolol 0,5 %, comme le montrent les valeurs inférieures statistiquement significatives de la PIO moyenne ( $p < 0,05$ ) aux 6 points d'évaluation du traitement au cours des six mois de l'étude. La PIO moyenne de l'analyse en intention de traiter (ITT) allait de 17,1 à 19,0 mmHg pour le groupe

AZARGA, à 20,4 à 22,0 mmHg pour le groupe AZOPT et de 18,8 à 20,4 mmHg pour le groupe de la solution de timolol 0,5 %. Les différences de PIO moyenne étaient favorables au groupe AZARGA et allaient de -3,3 à -2,7 mmHg pour les comparaisons avec le groupe AZOPT et de -1,8 à -1,3 mmHg pour les comparaisons avec le groupe de la solution de timolol 0,5 %.

La suspension AZARGA<sup>MC</sup> administrée deux fois par jour a permis un contrôle de la PIO diurne statistiquement significatif et cliniquement pertinent. Chez les patients inscrits dans des sites choisis (33 % environ du total des patients de l'étude), où des mesures de PIO supplémentaires ont été effectuées à 12 h, 16 h et 20 h, la supériorité d'abaissement de la PIO par la suspension AZARGA<sup>MC</sup> par rapport à la suspension AZOPT<sup>MD</sup> et à la solution de timolol 0,5 % était statistiquement significative. La PIO moyenne lors de ces 6 points supplémentaires d'évaluation du traitement allait de 17,0 à 17,8 mmHg pour le groupe AZARGA, de 20,0 à 20,8 mmHg pour le groupe AZOPT et de 19,2 à 20,3 mmHg pour le groupe de la solution de timolol 0,5 %. La différence de PIO moyenne entre les groupes AZARGA et AZOPT allait de -3,1 à -2,2 mmHg et était statistiquement significative ( $p < 0,05$ ) en chacun des 6 points supplémentaires d'évaluation du traitement. La différence de PIO moyenne entre le groupe AZARGA et le groupe de la solution de timolol 0,5 % allait de -2,8 à -1,5 mmHg et était statistiquement significative ( $p < 0,05$ ) en chacun des 6 points supplémentaires d'évaluation du traitement.

**Tableau 6 : Changements de la PIO moyenne par rapport à la base (mmHg) (C-05-24)**

	Base		Combinés		Semaine 2		Mois 3		Mois 6	
	8 h	+2 heures	8 h	+2 heures	8 h	+2 heures	8 h	+2 heures	8 h	+2 heures
<b>AZARGA</b>										
Moyenne	27,1	25,8	-8,3	-8,5	-8,4	-8,7	-8,3	-8,7	-8,1	-8,0
N	171	171	171	171	170	170	171	171	171	171
Valeur P	--	--	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
<b>AZOPT</b>										
Moyenne	27,1	25,6	-5,3	-5,2	-5,1	-5,2	-5,6	-5,3	-5,2	-5,1
N	173	173	173	173	172	172	173	173	173	173
Valeur P	--	--	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
<b>Timolol</b>										
Moyenne	27,0	25,4	-6,8	-6,2	-6,9	-6,6	-6,9	-6,4	-6,6	-5,7
N	173	173	173	173	173	173	173	173	173	173
Valeur P	--	--	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001

Combinés = Résultats combinés de la semaine 2, du mois 3 et du mois 6.

### Étude comparative (C-05-10)

Étude internationale de douze mois, menée dans 45 centres, conçue pour comparer l'efficacité d'abaissement de la PIO et l'innocuité de la suspension AZARGA<sup>MC</sup> à celles de COSOPT (dorzolamide 20 mg/mL et timolol 5 mg/mL). Les deux médicaments étaient administrés deux fois par jour, à 8 h et à 20 h.

La suspension AZARGA<sup>MC</sup> produisait des réductions statistiquement significatives et cliniquement pertinentes de la PIO par rapport à la base, avec une réduction moyenne (analyse par protocole) de 7 à 9 mmHg environ. Ce résultat correspond à une réduction de la PIO de 28 à 35 %. En outre, la suspension AZARGA<sup>MC</sup> a permis un contrôle cliniquement pertinent de la PIO, 60 % environ des patients atteignant une PIO < 18 mmHg lors d'une visite au moins.

La suspension AZARGA<sup>MC</sup> a fait preuve de la même efficacité d'abaissement de la PIO que COSOPT. Les différences de moyenne entre les groupes de traitement étaient numériquement favorables à la suspension AZARGA<sup>MC</sup> lors de 9 des 12 visites et points de mesure de l'étude selon l'analyse par protocole et lors de 11 des 12 visites et points de mesure de l'étude selon l'analyse en intention de traiter.

**Tableau 7 : Comparaison des PIO moyennes (mmHg) pour AZARGA et COSOPT (C-05-10)**

Temps		AZARGA		COSOPT		Effet du traitement		
		Moyenne	N	Moyenne	N	Différence*	Borne supérieure IC 95%	Borne inférieure IC 95%
<b>Base</b>	<b>8 h</b>	27,3	218	27,3	201	-0,0	0,6	-0,7
	<b>10 h</b>	25,9	218	26,1	201	-0,2	0,4	-0,8
	<b>16 h</b>	24,8	218	24,8	201	-0,0	0,6	-0,6
<b>Semaine 2</b>	<b>8 h</b>	-8,5	216	-8,0	198	-0,6	0,2	-1,3
	<b>10 h</b>	-8,8	195	-8,7	185	-0,4	0,4	-1,1
<b>Mois 3</b>	<b>8 h</b>	-9,1	208	-8,7	187	-0,6	0,2	-1,3
	<b>10 h</b>	-9,2	207	-8,8	186	-0,6	0,2	-1,3
<b>Mois 6</b>	<b>8 h</b>	-8,8	205	-8,3	181	-0,5	0,3	-1,2
	<b>10 h</b>	-8,8	204	-8,7	181	-0,1	0,6	-0,8
<b>Mois 9</b>	<b>8 h</b>	-7,5	200	-7,4	180	0,1	0,9	-0,6
	<b>10 h</b>	-8,7	198	-8,2	173	-0,5	0,3	-1,2
<b>Mois 12</b>	<b>8 h</b>	-8,8	198	-8,6	173	-0,3	0,5	-1,1
	<b>10 h</b>	-8,7	191	-8,5	169	-0,1	0,6	-0,8
	<b>10 h</b>	-8,6	192	-8,9	168	0,2	1,0	-0,5
	<b>16 h</b>	-7,2	192	-7,7	168	0,7	1,4	-0,1

\* Les valeurs négatives sont favorables à AZARGA  
IC = intervalle de confiance

### Étude du confort (C-05-49)

Étude à double insu, randomisée, à contrôle actif et groupes parallèles, d'une durée de 1 semaine, destinée à évaluer la gêne oculaire causée par la suspension AZARGA<sup>MC</sup>, en comparaison avec COSOPT. L'évaluation des patients reposait sur les sensations de brûlure et de piqûre mesurées sur une échelle de 5 points (0 = aucune, 4 = très intenses).

Le confort oculaire de la suspension AZARGA<sup>MC</sup> était supérieur à celui de COSOPT, comme le montre le pourcentage notablement plus élevé des patients prenant la suspension AZARGA<sup>MC</sup> qui n'ont éprouvé aucune sensation de brûlure ni de piqûre après 1 semaine d'administration, contre 48,9 % et 14,9 %, respectivement (p = 0,0004) avec COSOPT. Le score moyen de gêne oculaire lors de la visite de la semaine 1 était 1,53 pour le groupe COSOPT, contre 0,77 pour le groupe de la suspension AZARGA<sup>MC</sup> (analyse en intention de traiter) (p = 0,0003).

Le confort oculaire de la suspension AZARGA<sup>MC</sup> a été en outre confirmé par un examen des événements indésirables reliés au traitement, qui a montré que les incidences de douleur oculaire (23,4 % c. 10,4 %) et d'irritation oculaire (17,0 % c. 8,3 %) étaient les plus grandes chez les patients traités par COSOPT.

## **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**

La brinzolamide est un inhibiteur de l'anhydrase carbonique (IAC) ayant une forte affinité pour

l'anhydrase carbonique humaine II (et une puissante activité inhibitrice), avec un  $K_i$  de 0,13 nM et une  $CI_{50}$  de 3,2 nM. L'anhydrase carbonique est une enzyme que l'on retrouve dans de nombreux tissus de l'organisme, l'œil compris. Elle catalyse la réaction réversible d'hydratation du bioxyde de carbone et de déshydratation de l'acide carbonique. L'inhibition de l'anhydrase carbonique dans les procès ciliaires de l'œil diminue la sécrétion d'humeur aqueuse, probablement en ralentissant la formation des ions bicarbonate, ce qui réduit le transport du sodium et les liquides. Il en résulte une baisse de la pression intra-oculaire (PIO).

Le timolol est utilisé depuis de nombreuses années pour la réduction primaire de la PIO élevée chez les patients présentant une hypertension oculaire ou un glaucome à angle ouvert. Il semble, d'après les études de tonographie et de fluorophotométrie, que l'action dominante du timolol est une réduction de la formation de l'humeur aqueuse faisant suite au blocage des récepteurs bêta-adrénergiques des cellules épithéliales non pigmentées du corps ciliaire.

### **Pharmacodynamie chez l'humain**

Les ingrédients actifs de la suspension AZARGA<sup>MC</sup>, la brinzolamide et le maléate de timolol, sont des agents thérapeutiques approuvés pour la réduction de la pression intra-oculaire élevée chez les patients présentant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire, avec des mécanismes d'action différents. La suspension AZARGA<sup>MC</sup> produit un abaissement de la PIO moyenne plus important que celui obtenu avec la suspension ophtalmique AZOPT<sup>MD</sup> (brinzolamide 1 %) ou avec une solution ophtalmique de maléate de timolol 0,5 %, lorsqu'elles sont utilisées seules.

### **Pharmacodynamie chez l'animal**

Aucune étude de pharmacodynamie oculaire ou générale non clinique n'a été menée avec la suspension AZARGA<sup>MC</sup>, étant donné que la pharmacologie de chaque ingrédient actif est déjà bien établie dans la littérature médicale et scientifique. Les études antérieures ont montré que l'administration concomitante d'un inhibiteur de l'anhydrase carbonique et du timolol se traduisait par un abaissement supplémentaire de la PIO par rapport à l'administration de l'un ou l'autre agent en monothérapie (5, 6).

### **Pharmacocinétique humaine**

#### Études *in vitro*

Aucune étude *in vitro* n'a été menée avec la suspension AZARGA<sup>MC</sup> chez l'humain.

#### Études *in vivo*

Après l'administration topique oculaire deux fois par jour de la suspension AZARGA<sup>MC</sup> chez des sujets en bonne santé pendant 13 semaines (faisant suite à une phase orale de deux semaines d'administration de 1 mg de brinzolamide administré deux fois par jour pour réduire le temps d'atteinte de l'état d'équilibre), la concentration moyenne dans le sang entier (globules rouges) de la brinzolamide atteignait  $18,8 \pm 3,29 \mu\text{M}$ ,  $18,1 \pm 2,68 \mu\text{M}$  et  $18,4 \pm 3,01 \mu\text{M}$  respectivement lors des semaines 4, 10 et 15 de l'étude, montrant que la concentration de brinzolamide dans les globules rouges à l'état d'équilibre était stable (saturation d'AC-II dans les globules rouges  $\sim 20 \mu\text{M}$ ). La concentration moyenne dans les globules rouges du métabolite actif de la brinzolamide (N-déséthyl brinzolamide) augmentait graduellement durant l'étude pour atteindre une valeur moyenne de  $1,57 \pm 1,13 \mu\text{M}$  à la semaine 15. Les  $ASC_{\text{jours 15 à 107}}$  pour la brinzolamide

et pour la N-déséthyl brinzolamide étaient de  $1681 \pm 225 \mu\text{M}\cdot\text{jour}$  et de  $118 \pm 61,8 \mu\text{M}\cdot\text{jour}$ , respectivement.

Après l'administration de la suspension AZARGA<sup>MC</sup>, la concentration maximum ( $C_{\text{max}}$ ) moyenne de timolol à l'état d'équilibre ( $0,824 \pm 0,453 \text{ ng/mL}$ ) était atteinte  $0,79 \pm 0,45$  heure après l'administration. Au-delà du maximum, la concentration plasmatique de timolol diminuait avec une demi-vie moyenne  $t_{1/2}$  de  $4,8 \pm 1,8$  heures. La  $C_{\text{max}}$  moyenne du timolol à l'état d'équilibre après l'administration topique oculaire bilatérale deux fois par jour de la suspension AZARGA<sup>MC</sup> est plus de 100 fois inférieure à la  $C_{\text{max}}$  moyenne ( $84,3 \pm 44,8 \text{ ng/mL}$ ) observée chez les sujets après administration par voie orale d'une dose de 20 mg de timolol.

## **MICROBIOLOGIE**

Ne s'applique pas.

## **TOXICOLOGIE**

### **Études de doses uniques**

#### Association brinzolamide/timolol

Aucune étude de dose unique n'a été menée avec l'association brinzolamide/timolol. Toutefois, la brinzolamide a fait l'objet d'études de doses uniques topiques oculaires et orales et le timolol, d'études de toxicité d'une dose unique administrée par trois voies différentes.

#### Brinzolamide

Les études de toxicité d'une dose unique comprenaient une évaluation d'une journée de l'irritation oculaire topique chez le lapin et des études de toxicité orale aiguë chez le rat et la souris. Des études de doses topiques oculaires exagérées d'une formulation à 2,0 % de brinzolamide ont montré que les scores d'irritation oculaire et de confort étaient en accord avec ceux qu'on observe normalement avec une suspension ophtalmique; il n'y avait aucune autre particularité clinique.

Des études de toxicité d'une dose orale unique ont été menées chez le rat et la souris pour évaluer la toxicité aiguë de la brinzolamide. La  $DL_{50}$  orale de la brinzolamide était estimée à 1400 mg/kg chez la souris et entre 1000 et 2000 mg/kg chez le rat.

#### Timolol

Les études d'administration orale aiguë ont établi que la  $DL_{50}$  du timolol était voisine de 1000 mg/kg pour le rat et pour la souris. Les observations cliniques les plus fréquentes étaient une diminution d'activité et une bradypnée. Chez la souris, les études d'interaction médicamenteuse comprenant l'administration orale aiguë de maléate de timolol avec du probénécide, du méthyl dopa, de l'hydralazine, de l'hydrochlorothiazide ou du tolbutamide, montrent que ces médicaments n'ont aucun effet sur la toxicité du maléate de timolol. Chez le chien, le maléate de timolol n'a eu aucun effet sur une hypoprothrombinémie induite par la bishydroxycoumarine.

## Administration topique oculaire de doses répétées

### Association brinzolamide/timolol

Des évaluations toxicologiques de 6 et 9 mois de l'association fixe brinzolamide/timolol, faites sur le lapin albinos et le lapin pigmenté de Nouvelle-Zélande, n'ont rien révélé de significatif qui soit relié au traitement, que ce soit durant l'évaluation *in vivo* ou lors de l'examen au microscope des tissus oculaires et généraux. La seule observation constante lors des études topiques oculaires de la brinzolamide chez le lapin est un léger épaissement de la cornée. On a établi qu'il s'agissait d'un effet particulier à l'espèce, que l'on n'a observé ni chez le singe ni lors des études oculaires topiques de la brinzolamide ni lors des études cliniques de la suspension ophtalmique AZARGA<sup>MC</sup> (brinzolamide/timolol). En outre, l'évaluation au microscope des tissus cornéens chez les animaux présentant un épaissement de la cornée n'a révélé aucun effet néfaste au niveau cellulaire.

**Tableau 8 : Résumé des études d'innocuité non cliniques de doses topiques oculaires répétées d'une association de brinzolamide et de timolol**

Durée/espèce/souche	Nombre d'animaux	Dose et fréquence	Doses de brinzolamide/timolol (mg/mL)	Résultats/observations
2 semaines/lapin/lapin blanc de N.-Z.	4/sexe/groupe	1 goutte 2 fois/jour, OU	CNT, 0/0 (véhicule), <u>20/5</u>	Légère augmentation de l'épaisseur de la cornée dans les groupes traités
3/6 mois/lapin/lapin blanc de N.-Z.	10 (4 <sup>a</sup> )/sexe/groupe	1 goutte 3 fois/jour, OU	CNT, 0/0 (véhicule), 10/5, <u>20/5</u>	Légère augmentation de l'épaisseur de la cornée dans les groupes traités
9 mois/lapin/lapin pigmenté de N.-Z.	6/sexe/groupe	1 goutte 2 ou 3 fois/jour, OU	CNT, 0/0 <sup>c</sup> (véhicule) <sup>c</sup> , 10/5 <sup>b</sup> , <u>20/5<sup>c</sup></u>	Aucun changement relié au produit étudié
<sup>a</sup> sacrifiés à 3 mois <sup>b</sup> administration 2 fois/jour pour un groupe, 3 fois/jour pour un autre <sup>c</sup> administration 3 fois/jour CNT = contrôle non traité; OU = les deux yeux La dose sans effet nocif observé (DSENO) est soulignée.				

### Brinzolamide

Cinq études topiques oculaires de doses répétées chez le lapin, d'une durée variant entre 1 et 6 mois et une étude topique oculaire d'une durée d'un an chez des primates non humains. Ces études ont démontré l'absence de toxicité et d'irritation oculaires notables lorsque le médicament était administré par voie topique. Les scores d'irritation étaient sans particularités, similaires à ceux des contrôles.

On a administré des suspensions ophtalmiques de brinzolamide à concentration atteignant 4,0 % de manière chronique jusqu'à 4 fois par jour à des lapins et trois fois par jour à des singes, sans effets toxicologiques notables.

**Tableau 9 : Résumé des études d'innocuité non cliniques de doses topiques oculaires répétées, menées avec la brinzolamide**

Durée/espèce/souche	Nombre d'animaux	Dose et fréquence	Doses de brinzolamide/timolol (mg/mL)	Résultats
1 mois/lapin/lapin blanc de NZ	4/sexe/groupe	2 gouttes 3 f/j; OD	CNT, 0 (véhicule), 10, <u>30</u> – solution formant gel	Rien de notable
1 mois/lapin/lapin blanc de NZ	4/sexe/groupe	1 goutte 4 f/j; OD	CNT, 0 (véhicule), 20, <u>40</u> – suspension	Rien de notable
1/3 mois/lapin/lapin blanc de NZ	1 mois 3/sexe/groupe; 3 mois 4/sexe/groupe	2 gouttes 4 f/j; OD	CNT, 0 (véhicule), 20, <u>40</u> – suspension	Rien de notable
3 mois/lapin/lapin blanc de NZ	5/sexe/groupe	1 goutte 3 f/j; OU	CNT, 0 (véhicule), 10, <u>20</u> – suspension	Légère augmentation de l'épaisseur de la cornée dans les groupes brinzolamide
6 mois/lapin/lapin blanc de NZ	10/sexe/groupe	2 gouttes 4 f/j; OD	CNT, 0 (véhicule), 20, <u>40</u> – suspension	Rien de notable
1 an/singe/macaque de Buffon	4/sexe/groupe	2 gouttes 3 f/j; OD	CNT, 0 (véhicule), 10, 20, <u>40</u> – suspension	Rien de notable

Souligné = DSENO – dose sans effet nocif observé pour l'étude.  
CNT = contrôle non traité; 3, 4 f/j= trois, quatre fois par jour; NZ = Nouvelle-Zélande; OD = œil droit; OU = les deux yeux

### Timolol

Aucun effet oculaire indésirable n'a été observé, ni chez les lapins, ni chez les chiens auxquels on avait administré par voie topique une solution de timolol 0,5 % lors d'études durant 1 an et 2 ans, respectivement.

### **Administration de doses répétées par voie générale**

#### Association brinzolamide/timolol

Aucune étude de doses répétées administrées par voie générale n'a été menée avec l'association brinzolamide/timolol. Des études de toxicité orale de doses répétées ont été menées avec la brinzolamide et avec le timolol.

#### Brinzolamide

Des études de toxicité orale de doses répétées chez le rat et la souris ont établi que l'appareil urinaire était le lieu primaire de toxicité, en accord avec les effets connus des inhibiteurs de l'anhydride carbonique (IAC). On a observé des effets pharmacologiques sur le volume et la densité de l'urine et sur les électrolytes urinaires. On a observé aux doses élevées une neuropathie minime à légère, avec présence de matière cristalline dans l'urine. Lors d'une étude d'administration chronique de 6 mois chez le rat, la dose sans effet nocif observé (DSENO) pour la brinzolamide était de 1 mg/kg/jour, avec une concentration dans le sang entier à l'état d'équilibre de 62,7 à 70,8 µM.

### Timolol

Le timolol a été administré par voie orale à des rats à des doses de 5,10 et 25 mg/kg/jour pendant un maximum de 67 semaines. On n'a noté aucun signe physique, aucun signe oculaire, ni aucune mort d'animal qui puissent être attribués au médicament.

Lors d'une étude orale de 54 semaines, on a administré du timolol à des chiens à des doses de 5, 10 et 25 mg/kg/jour. Le poids corporel et la consommation d'aliments étaient normaux et on n'a noté aucun signe physique attribuable au traitement. On a observé une légère hyperplasie focale de l'épithélium de transition dans le bassinet du rein chez un seul chien recevant 25 mg/kg/jour.

Chez les rats traités par 100 à 400 mg/kg de maléate de timolol pendant 7 semaines, l'incidence de salivation excessive observée 5 à 10 minutes après l'administration était reliée à la dose durant la première semaine de l'étude. Lors de la nécropsie, les études de poids d'organes ont montré une augmentation notable du poids des reins, de la rate et du foie chez certains animaux traités. À l'exception d'une congestion de la rate, aucun changement morphologique n'explique l'augmentation de poids de ces organes. Chez les rats traités par 1 g par jour pendant huit semaines, on a observé un ptyalisme, des tremblements musculaires et une pâleur momentanée des extrémités.

Chez les chiens, les doses de 200 mg/kg ou plus de maléate de timolol se sont révélées mortelles pour certains animaux. On a noté une néphrose tubulaire de bas degré et des quantités infimes de cylindres hyalins dans les tubes collecteurs et contournés chez l'un des deux chiens recevant 100 mg/kg/jour et chez les deux chiens recevant 400 mg/kg/jour. On a observé de petits foyers de dégénérescence et de régénérescence tubulaires dans les zones néphrotiques. On a aussi noté de multiples foyers de dégénérescence légère des tubes collecteurs dans la substance médullaire des deux reins d'un des quatre chiens utilisés lors d'une étude de toxicité intraveineuse d'une durée de 15 jours.

### **Génotoxicité :**

#### Brinzolamide

Deux études de mutations *in vitro* et deux études de mutations *in vivo* ont été menées avec la brinzolamide pour évaluer le potentiel de génotoxicité de l'ingrédient actif. Les résultats de l'étude des mutations bactériennes *in vitro* et des deux études *in vivo* démontrent l'absence de toute mutagénicité. L'étude des mutations des cellules de mammifères *in vitro* indique un potentiel de mutagénicité, mais compte tenu de la cytotoxicité et de la classe du médicament, la brinzolamide est considérée comme non mutagène.

#### Timolol

Dans les tests d'Ames, les concentrations de timolol les plus élevées employées (5 000 et 10 000 µg/boîte de pétri) s'accompagnaient d'une augmentation statistiquement significative des mutations inverses, avec une souche TA100 (lors de sept tests parallèles), mais pas avec les trois souches restantes. Lors des tests avec la souche TA100, on n'a observé aucune relation dose-réponse constante et le ratio des mutants inverses tests/ contrôles n'a pas atteint le critère de test d'Ames positif. Le maléate de timolol ne s'est pas montré mutagène dans l'étude de transformation des cellules néoplasiques *in vitro* (jusqu'à 100 µg/mL). Le maléate de timolol ne s'est pas non plus montré mutagène *in vivo* lors du test du micronoyau de souris et du test cytogénétique (doses atteignant 800 mg/kg). (7)

## **Carcinogénicité :**

### Brinzolamide

Une étude de prolifération cellulaire initiale chez le rat a confirmé l'absence de potentiel de prolifération avec la brinzolamide. La brinzolamide a été caractérisée comme totalement non carcinogène d'après les études d'administration orale de 2 ans chez la souris et chez le rat.

### Timolol

Des études de carcinogénicité du timolol par voie orale de deux ans ont été menées chez la souris et chez le rat. Lors de l'étude chez la souris, on a noté des augmentations statistiquement significatives de l'incidence de tumeurs pulmonaires bénignes et malignes, de polypes utérins bénins et d'adénocarcinomes mammaires chez des femelles de souris à 500 mg/kg/jour (approximativement 35 000 fois l'exposition générale chez l'humain après administration de la dose ophtalmique maximum recommandée, soit 5 mg/mL), non observées à des doses de 5 et de 50 mg/kg/jour (approximativement 350 et 3500 fois, respectivement, l'exposition générale chez l'humain après administration de la dose ophtalmique maximum recommandée). Par la suite, on a établi que cette augmentation était associée à une élévation de la prolactine sérique qui s'est produite chez les souris femelles après une dose de timolol par voie orale de 500 mg/kg/jour, mais pas après des doses de 5 et de 50 mg/kg/jour. La pertinence chez l'humain de cette observation chez la souris n'a pas été établie (7).

Lors de l'étude chez le rat, où le maléate de timolol était administré par voie orale, on a noté une augmentation statistiquement significative de l'incidence de phéochromocytomes surrenaliens chez les rats mâles recevant 300 mg/kg/jour (approximativement 21 000 fois l'exposition générale chez l'humain après administration de la dose ophtalmique maximum recommandée). Aucune différence similaire n'a été observée chez le rat ayant reçu des doses orales de 100 mg/kg/jour (approximativement 7000 fois la dose ophtalmique maximum recommandée chez l'humain (7)).

## **Reproduction et croissance :**

### Brinzolamide

Administrée par voie orale, la brinzolamide n'a eu aucun effet sur la fertilité des mâles et femelles. La brinzolamide augmentait l'incidence d'absence d'ossification des sternèbres ou des hyoïdes et une ossification réduite du crâne chez le rat à la dose orale quotidienne de 18 mg/kg/jour. La réduction de l'ossification ne dépendait pas de la dose. Chez le lapin, on n'a observé aucune malformation et l'ossification semble n'avoir pas été affectée. Lors d'une étude sur les effets péri- et postnatals, le poids corporel des petits F<sub>1</sub> était notablement réduit, par rapport aux témoins, durant toute la période de lactation, à la dose quotidienne de 15 mg/kg/jour. Ces effets étaient comparables à ceux observés avec d'autres médicaments de la même classe (8,9,10).

### Timolol

Lors d'études de reproduction et de fertilité chez le rat avec le timolol, on n'a noté aucun effet indésirable sur la fertilité des mâles et des femelles aux doses de 150 mg/kg/jour ou 10 000 fois l'exposition générale chez l'humain après administration de la dose ophtalmique maximum recommandée (7).

Les études de tératogénicité avec le timolol, chez la souris, le rat et le lapin, à des doses orales atteignant 50 mg/kg/jour (3500 fois l'exposition générale chez l'humaine après administration de la dose ophtalmique maximum recommandée) n'ont révélé aucun signe de malformation fœtale. Bien qu'on ait observé un retard de l'ossification fœtale à cette dose chez le rat, il n'y a pas eu d'effet indésirable par la suite sur le développement des petits. Les doses de 1000 mg/kg/jour (71 000 fois la dose ophtalmique maximum recommandée chez l'humain) étaient maternotoxiques chez la souris et ont produit un nombre accru de résorptions fœtales. On a également observé une augmentation des résorptions fœtales chez le lapin aux doses de 90 mg/kg/jour ou 6400 fois la dose ophtalmique maximum recommandée chez l'humain, mais dans ce cas-ci, sans maternotoxicité apparente (7).

### **Autres études :**

#### Brinzolamide

On considère que faible ou nul le potentiel de sensibilisation par contact de la brinzolamide, d'après des tests de maximisation chez le cobaye. Les principales impuretés, l'isomère S et le N-déséthyl, ont été caractérisées comme non génotoxiques lors des tests de mutagénicité bactérienne et du micronoyau de souris. En outre, on a mené une étude topique oculaire de 1 mois chez le lapin utilisant des concentrations d'isomère S atteignant 2 mg/mL. Cette étude a montré l'innocuité, bien au-dessus de la limite spécifiée, de l'impureté isomère S dans la formulation d'AZOPT<sup>MD</sup>.

#### Timolol

Le potentiel de sensibilisation retardée au contact avec le maléate de timolol a été évalué par le test de maximisation chez le cobaye. Il n'y a eu aucune réaction notable après la provocation primaire, et une nouvelle provocation a eu lieu le jour 35. Les réactions à la provocation primaire (0/20) et à la provocation secondaire (1/20) étaient comparables à celles des contrôles négatifs (0/10). Lors de cette étude, le maléate de timolol n'a révélé aucun signe de sensibilisation dermique retardée au contact.

## **RÉFÉRENCES**

1. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS) Investigators. The advanced glaucoma intervention study: 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *Amer J Ophthalmol* 2000; 130: 429-440.
2. Manni G, Denis P, Chew P, Sharpe E, Orengo-Nania S, Coote M, Laganovska G, Volksone L, Zeyen T, Filatori I, James J, Aung T. The safety and efficacy of brinzolamide 1%/timolol 0.5% fixed combination vs dorzolamide 2%/timolol 0.5% in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *J Glaucoma* 2009;18:293-300.
3. Kaback M, Scoper SV, Arzeno G, James JE, Hua SY, Salem C, Dickerson JE, Landry TA, Bergamini MVW. Brinzolamide 1%/Timolol 0.5% Study Group. Intraocular pressure-lowering efficacy of brinzolamide 1%/timolol 0.5% fixed combination compared with brinzolamide 1% and timolol 0.5%. *Ophthalmology* 2008;115:1728-1734.

4. Vold SD, Evans RM, Stewart RH, Walters T, Mallick S, Azarga Comfort Study Group. A one-week comfort study of bid dosed brinzolamide 1% /timolol 0.5% ophthalmic suspension fixed combination compared to bid dosed dorzolamide 2%/timolol 0.5% ophthalmic solution in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *J Ocular Pharmacol Ther* 2008;24:601-605.
5. Clineschmidt CM, Williams RD, Snyder E, Adamson IA. A randomized trial in patients inadequately controlled with timolol alone comparing the dorzolamide-timolol combination to monotherapy with timolol or dorzolamide. Dorzolamide-Timolol Combination Study Group *Ophthalmology* 1998; 105(10): 1952-1959.
6. Boyle JE, Ghosh K, Gieser DK, Adamson IA. A randomized trial comparing the dorzolamide-timolol combination given twice daily to monotherapy with timolol and dorzolamide. *Ophthalmology* 1999; 106(12 Suppl): 10-16.
7. BLOCADREN® Tablets. Review and Evaluation of Pharmacology and Toxicology Data NDA 18- 017, United States Food and Drug Administration, January 7, 1982.
8. Nakatsuka T, Komatsu T, Fujii T. Axial skeletal malformations induced by acetazolamide in rabbits. *Teratology* 1992; 45(6):629-636.
9. Scott WJ, Jr., Lane PD, Randall JL, Schreiner CM. Malformations in nonlimb structures induced by acetazolamide and other inhibitors of carbonic anhydrase. *Ann N Y Acad Sci* 1984; 429:447-456.
10. Wilson JG, Maren TH, Takano K, Ellison A. Teratogenic action of carbonic anhydrase inhibitors in the rat. *Teratology* 1968; 1(1):51-60.

## **PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**

Pr **AZARGA<sup>MC</sup>**

**suspension ophtalmique  
de brinzolamide 1,0% et de timolol 0,5% (p/v)**

La présente notice est la troisième partie de la monographie de produit en trois parties publiée lorsque la suspension AZARGA<sup>MC</sup> a été approuvée pour la vente au Canada. Il est destiné spécifiquement à l'information des consommateurs. C'est un résumé qui ne donne pas tous les détails sur la suspension AZARGA<sup>MC</sup>. Si vous avez des questions sur ce médicament, veuillez les poser à votre médecin ou au pharmacien.

### **RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT**

#### **Utilisation prévue du médicament :**

La suspension AZARGA<sup>MC</sup> est utilisée pour traiter une pression élevée dans l'œil. Une telle pression peut mener à une maladie appelée glaucome.

#### **Action du médicament :**

La suspension AZARGA<sup>MC</sup> est une association de deux médicaments destinés à réduire la pression intra-oculaire dans le cas de maladies comme le glaucome. Elle contient donc deux ingrédients actifs qui se combinent pour réduire la pression dans l'œil. La brinzolamide est un inhibiteur de l'anhydride carbonique et le timolol est un bêtabloquant. La brinzolamide et le timolol abaissent la pression en réduisant la production de liquide dans l'œil.

#### **Quand ne pas l'utiliser :**

**N'utilisez pas ce médicament si :**

- vous êtes allergique à l'un des ingrédients de la suspension AZARGA<sup>MC</sup>, à d'autres bêtabloquants ou aux sulfamides. Voir la liste complète des ingrédients ci-dessous
- vous souffrez de problèmes respiratoires comme l'asthme, la bronchite, une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou d'autres types de problème respiratoire
- votre pouls est lent, si vous présentez une insuffisance cardiaque ou des troubles du rythme cardiaque
- votre sang est trop acide (affection appelée acidose hyperchlorémique)
- vous avez des problèmes rénaux

#### **Ingrédients actifs du médicament :**

Les ingrédients actifs sont la brinzolamide et le maléate de timolol. Un mL de suspension contient 10 mg de brinzolamide et 5 mg de timolol (sous forme de maléate de timolol).

#### **Principaux ingrédients non médicinaux :**

Agent de conservation : chlorure de benzalkonium. Autres ingrédients : carbomer 974P, édétate disodique, mannitol, eau purifiée, chlorure de sodium et tyloxapol. Une minuscule quantité d'acide chlorhydrique et/ou d'hydroxyde de sodium est ajoutée pour maintenir l'acidité (pH) à un niveau normal.

#### **Formes posologiques :**

La suspension AZARGA<sup>MC</sup> est un liquide transparent contenant de minuscules particules blanches en suspension. Elle est fournie au format de 5 mL dans une bouteille de plastique DROP-TAINER<sup>MD</sup> de 8 mL avec bouchon à vis.

### **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

**AVANT d'utiliser la suspension AZARGA<sup>MC</sup>, consultez votre médecin ou le pharmacien si vous avez :**

- **de l'angor (douleurs thoraciques), des problèmes circulatoires ou une pression artérielle basse.** La suspension AZARGA<sup>MC</sup> peut accentuer ces problèmes.
- **du diabète.** La suspension AZARGA<sup>MC</sup> peut masquer les symptômes d'hypoglycémie (insuffisance de sucres sanguins) comme les tremblements et les étourdissements, de sorte que vous devez l'utiliser avec précaution.
- **des problèmes hépatiques**
- **des problèmes thyroïdiens**
- **de la sécheresse oculaire ou des problèmes de cornée**

**Consultez immédiatement votre médecin si, pendant que vous utilisez la suspension AZARGA<sup>MC</sup> :**

- il se produit une infection, un gonflement, une rougeur de l'œil, ou une irritation de la paupière
- vous avez une blessure à l'œil ou vous subissez une opération de l'œil

#### **Grossesse ou allaitement**

Si vous êtes enceinte ou envisagez de concevoir, consultez votre médecin avant d'utiliser la suspension AZARGA<sup>MC</sup>. Si vous allaitez, vous pouvez utiliser la suspension AZARGA<sup>MC</sup>.

#### **Conduite automobile et utilisation de machine**

Il se peut que votre vision soit trouble pendant un moment après l'instillation de la suspension AZARGA<sup>MC</sup>. Ne prenez pas le volant ni n'utilisez de machine tant que votre vision n'est pas redevenue nette.

#### **Si vous portez des lentilles cornéennes**

La suspension AZARGA<sup>MC</sup> contient un agent de conservation (chlorure de benzalkonium) qui peut décolorer les lentilles cornéennes souples et irriter les yeux. Il ne faut donc pas porter de lentilles cornéennes lors de l'instillation de la suspension AZARGA<sup>MC</sup>. Attendez quinze minutes après l'instillation de la suspension AZARGA<sup>MC</sup> avant de remettre vos lentilles cornéennes.

## INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Vous devez signaler à votre médecin tous les médicaments, y compris les gouttes oculaires, que vous utilisez ou prévoyez d'utiliser, sans oublier ceux que vous avez achetés sans ordonnance. Parmi les médicaments qui peuvent interagir avec la suspension AZARGA<sup>MC</sup>, il faut citer les produits pour le cœur ou l'hypertension comme les bêtabloquants, les inhibiteurs calciques, la quinidine, la digitaline, la guanéthidine, d'autres inhibiteurs bêta adrénergiques et la cimétidine.

## UTILISATION CORRECTE DE CE MÉDICAMENT

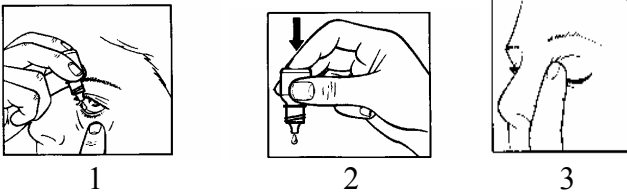
Utilisez toujours la suspension AZARGA<sup>MC</sup> en vous conformant strictement aux instructions de votre médecin.

### Dose usuelle pour les adultes :

Une goutte dans l'œil ou les yeux, deux fois par jour, le matin et le soir.

N'utilisez la suspension AZARGA<sup>MC</sup> dans les deux yeux que si votre médecin vous a dit de le faire. Continuez de prendre le médicament aussi longtemps que votre médecin vous le prescrit.

### Mode d'emploi :



- Prenez la bouteille de suspension AZARGA<sup>MC</sup> et un miroir.
- Lavez-vous les mains.
- Agitez vigoureusement la bouteille avant l'utilisation.
- Dévissez le bouchon de la bouteille
- Saisissez la bouteille, pointée vers le bas, entre le pouce et d'autres doigts
- Inclinez la tête en arrière. Abaissez votre paupière inférieure avec un doigt propre, de manière à former une « poche » entre la paupière et l'œil. C'est là que la goutte doit aller (image 1).
- Rapprochez l'extrémité du compte-gouttes de l'œil. Utilisez le miroir au besoin.
- **Veillez à ce que le compte-gouttes ne touche pas l'œil, la paupière, les zones avoisinantes ni aucune autre surface**, pour ne pas infecter les gouttes.
- Appuyez doucement sur le fond de la bouteille pour faire tomber une seule goutte de suspension AZARGA<sup>MC</sup> à la fois.
- Ne serrez pas la bouteille, qui est conçue pour qu'une légère pression sur le fond suffise à libérer une goutte à la fois (image 2).

- Après avoir instillé la suspension AZARGA<sup>MC</sup>, appuyez un doigt dans le coin de l'œil, côté nez (image 3). Cela aide à empêcher que de la suspension AZARGA<sup>MC</sup> passe dans le reste de l'organisme.
- Recommencez l'opération pour l'autre œil si vous devez traiter les deux yeux.
- Revissez le bouchon à fond tout de suite après l'utilisation.
- Terminez la bouteille avant d'en ouvrir une autre.

Si une goutte tombe à côté de l'œil, essayez encore.

Si vous utilisez d'autres gouttes oculaires, attendez cinq minutes au moins entre la suspension AZARGA<sup>MC</sup> et les autres gouttes.

### Surdosage :

Si vous vous mettez plus de suspension AZARGA<sup>MC</sup> dans l'œil que prévu, rincez-vous l'œil avec de l'eau tiède pour chasser la suspension. Attendez l'heure de l'instillation suivante pour remettre une goutte.

En cas de surdosage, en particulier par ingestion de la suspension, contactez votre médecin, le service des urgences de l'hôpital ou le centre antipoison régional.

### Oubli d'une dose :

Si vous avez oublié d'utiliser la suspension AZARGA<sup>MC</sup>, instillez la dose suivante tel que prévu. Ne doublez pas la dose pour « rattraper » l'oubli. N'utilisez pas plus d'une goutte 2 fois par jour dans l'œil ou les deux yeux.

Si vous cessez d'utiliser la suspension AZARGA<sup>MC</sup> sans en parler à votre médecin, la pression dans l'œil ne sera plus contrôlée, ce qui pourrait se traduire par une perte de vision.

## EFFETS SECONDAIRES ET CE QU'IL FAUT FAIRE

Comme tous les médicaments, la suspension AZARGA<sup>MC</sup> peut avoir des effets secondaires, mais tous les utilisateurs n'en ont pas.

Vous pouvez habituellement continuer d'utiliser les gouttes, à moins que les effets secondaires ne soient graves. Si cela vous inquiète, parlez-en avec votre médecin ou avec le pharmacien,

En cas de réactions allergiques sévères pendant que vous utilisez la suspension AZARGA<sup>MC</sup>, contactez immédiatement votre médecin.

Les effets secondaires les plus fréquents dans l'œil sont : vision trouble, irritation de l'œil, douleur et sensation anormale dans l'œil.

Parmi les effets secondaires moins fréquents dans l'œil, citons : rougeur de l'œil, diminution de la pression dans l'œil, démangeaisons, inflammation de la surface oculaire avec lésions superficielles, sécheresse oculaire, écoulement des yeux, conjonctivite allergique (allergie oculaire), trouble cornéen,

anomalie de la paupière, irritation, démangeaisons, rougeur, douleur, gonflement ou formation d'une croûte, augmentation de la production lacrymale, inflammation à l'intérieur de l'œil, sensibilité à la lumière et fatigue oculaire.

Un mauvais goût est l'effet secondaire le plus fréquent dans une autre partie de l'organisme.

On observe des effets secondaires moins fréquents dans d'autres parties de l'organisme : diminution de la pression artérielle, maladie pulmonaire chronique, toux, difficulté à dormir, trouble pileux, écoulement nasal, inflammation de la peau, rougeur ou démangeaisons cutanées et irritations de la gorge.

l'ouverture.

### **DÉCLARATION D'EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer tout effet indésirable soupçonné associé à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 manières suivantes :

- en ligne au site [www.healthcanada.gc.ca/medeffect](http://www.healthcanada.gc.ca/medeffect)
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- en remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en l'envoyant par
  - télécopieur au numéro sans frais 1-866-678-6789
  - courrier à : Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Localisateur 0701C  
Ottawa, ON K1A 0K9

Vous pouvez obtenir les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les instructions de déclaration des effets indésirables au site de Medeffect<sup>MC</sup> Canada, [www.healthcanada.gc.ca/medeffect](http://www.healthcanada.gc.ca/medeffect).

*NOTE : Si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne donne pas d'avis médical.*

### **POUR OBTENIR PLUS DE RENSEIGNEMENTS**

Le présent document et la monographie complète du produit, préparés pour les professionnels de la santé, peuvent être affichés au site Web de Santé Canada ou obtenus en contactant le commanditaire, Alcon Canada Inc., au 1-800-613-2245

Ce dépliant a été préparée par Alcon Canada Inc.

Dernière révision : le 7 août 2009

Alcon Canada Inc.  
Mississauga, ON L5N 8C7

© 2009 Alcon, Inc.

### **EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET CE QU'IL FAUT FAIRE**

Symptôme /effet		Parlez-en à votre médecin ou au pharmacien		Arrêter le médicament et appelez votre médecin ou le pharmacien
		Si intense	Dans tous les cas	
Occasionnel	Pouls lent			✓
Rare	Effets cardiaques tels que pouls irrégulier et hypotension artérielle			✓
	Réaction allergique avec symptômes comme : gonflement de la bouche, de la gorge, essoufflement, urticaire, démangeaisons intenses et éruptions cutanées			✓

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. En cas d'effet inattendu pendant que vous prenez la suspension AZARGA<sup>MC</sup>, contactez votre médecin ou le pharmacien.*

### **CONSERVATION**

Tenez le produit hors de la portée et de la vue des enfants.

N'utilisez pas la suspension AZARGA<sup>MC</sup> après la date de péremption qui est indiquée sur la bouteille et sur l'emballage après « EXP. ». La date de péremption correspond au dernier jour du mois.

Conservez la suspension entre 2 °C et 30 °C. Jeter 60 jours après