

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

**PrAZARGA<sup>MD</sup>**

suspension ophtalmique de brinzolamide et de timolol (sous forme de maléate de timolol)

Suspension, 1,0 % p/v/ 0,5 % p/v, ophtalmique

Thérapie de la pression intra-oculaire élevée

(Inhibiteur de l'anhydrase carbonique topique et agent bêtabloquant topique)

Novartis Pharma Canada inc.  
700, rue Saint-Hubert, bureau 100  
Montréal (Québec)  
H2Y 0C1  
www.novartis.ca

Date de l'autorisation initiale :

25 AOÛT 2009

Date de révision :

23 DÉCEMBRE 2022

Version Novartis :

07 JUILLET 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 266539

AZARGA est une marque déposée.

## MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; Hypersensibilité; Peau
---------------------------------------------------------

12/2022
---------

### TABLE DES MATIÈRES

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

<b>MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE .....</b>	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES .....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants (< 18 ans) :.....	4
1.2 Personnes âgées (> 65 ans) :.....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>4</b>
4.1 Considérations posologiques.....	4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	5
4.3 Reconstitution.....	5
4.4 Administration .....	5
4.5 Dose omise.....	5
<b>5 SURDOSAGE .....</b>	<b>5</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE .....</b>	<b>6</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....</b>	<b>6</b>
7.1 Populations particulières .....	9
7.1.1 Femmes enceintes .....	9
7.1.2 Femmes qui allaitent .....	10
7.1.3 Enfants (< 18 ans) :.....	10
7.1.4 Personnes âgées (> 65 ans) :.....	10
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>	<b>10</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	10
8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques .....	11
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques .....	11
8.4 Résultats de laboratoire anormaux: données hématologiques, biochimiques et	

	autres données quantitatives .....	14
	8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché .....	14
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>16</b>
	9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	16
	9.3 Interactions médicament-comportement .....	16
	9.4 Interactions médicament-médicament .....	16
	9.5 Interactions médicament-aliment .....	18
	9.6 Interactions médicament-plante médicinale .....	19
	9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire .....	19
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>19</b>
	10.1 Mode d'action .....	19
	10.2 Pharmacodynamie .....	20
	10.3 Pharmacocinétique .....	20
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>	<b>23</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>23</b>
	<b>PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>24</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>24</b>
<b>14</b>	<b>ÉTUDES CLINIQUES .....</b>	<b>25</b>
	14.1 Études cliniques par indication .....	25
	Réduction de la pression intra-oculaire (PIO).....	25
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>29</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>29</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS .....</b>	<b>35</b>

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

### **1 INDICATIONS**

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

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

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée ; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

#### **1.2 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.

### **2 CONTRE-INDICATIONS**

L'emploi de la suspension ophtalmique de brinzolamide et de timolol est contre-indiqué dans les cas suivants :

- 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 6. Formes posologiques, concentrations, composition et emballage, de la monographie de produit)
- Asthme bronchique, antécédents d'asthme bronchique ou de broncho-pneumopathie chronique obstructive sévère
- Bradycardie sinusale, maladie du sinus, bloc auriculo-sinusal, 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 AZARGA ni avec aucune solution ophtalmique de maléate de timolol chez des patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale ou une acidose hyperchlorémique. La brinzolamide et son principal métabolite étant excrétés surtout par les reins, AZARGA est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (CrCl < 30 mL/min) ou une acidose hyperchlorémique.

### **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

#### **4.1 Considérations posologiques**

Pour remplacer un antiglaucome ophtalmique par AZARGA, arrêter le premier agent et commencer l'administration d'AZARGA le lendemain.

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

#### 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose pour les adultes est une goutte d'AZARGA dans le sac conjonctival de l'œil affecté ou des deux yeux, deux fois par jour.

#### 4.3 Reconstitution

Sans objet

#### 4.4 Administration

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

On recommande l'occlusion rhinolacrurale et la fermeture en douceur de la paupière pendant 2 minutes 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 événements généraux indésirables.

**Prendre bien soin de ne pas toucher l'œil ou les structures avoisinantes avec l'extrémité du compte-gouttes, car cela pourrait blesser l'œil ou permettre la contamination du compte-gouttes par des bactéries communes qui peuvent causer des infections oculaires. L'instillation dans l'œil d'une solution contaminée peut causer de graves lésions oculaires avec perte de vision subséquente.** Ne pas utiliser la suspension si la bouteille est fendue ou est endommagée de quelque manière que ce soit.

Recommander aux patients de fermer la bouteille hermétiquement après l'utilisation. Leur signaler aussi que, si après avoir enlevé le bouchon, la bague antieffraction se détache, il faut l'enlever complètement avant d'utiliser le produit.

#### 4.5 Dose omise

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.

### 5 SURDOSAGE

On ne dispose pas de données sur le surdosage par ingestion accidentelle ou délibérée d'AZARGA chez l'humain. En cas d'ingestion accidentelle d'AZARGA, les symptômes de surdosage dus au bêtablocage comprennent : bradycardie, hypotension, insuffisance cardiaque et bronchospasme.

En cas de surdosage avec AZARGA, 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.

**Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.**

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration/ composition	Ingrédients non médicinaux
Ophthalmique (topique)	Suspension / brinzolamide 1,0 % p/v et timolol 0,5 % p/v (sous forme de maléate de timolol)	Chlorure de benzalkonium en tant que conservateur, carbomère 974P, édétate disodique, acide chlorhydrique (pour ajuster le pH), mannitol, eau purifiée, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH) et tyloxapol.

### Description

AZARGA contient les ingrédients médicinaux, la brinzolamide 1,0 % (10 mg/mL) et le timolol 0,5 % (5 mg/mL sous forme de maléate de timolol), un agent de conservation, le chlorure de benzalkonium 0,01 %, et des ingrédients non médicinaux : carbomère 974P, édétate disodique, acide chlorhydrique (pour ajuster le pH), mannitol, eau purifiée, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH), et tyloxapol.

AZARGA est formulé à un pH voisin de 7,2 et est isotonique.

AZARGA est présenté 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.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

POUR UTILISATION OPHTALMIQUE TOPIQUE UNIQUEMENT

Comme d'autres agents ophtalmiques administrés par voie topique, la brinzolamide et le timolol, les ingrédients médicinaux d'AZARGA, passent dans la circulation générale. L'absorption systémique peut être minimisée par occlusion rhinolacrurale (voir section [4.4 Administration](#)).

### Brinzolamide

AZARGA contient de la brinzolamide, un sulfamide. Après administration topique, elle peut avoir les mêmes effets indésirables attribuables aux sulfamides. Il peut se produire des réactions d'hypersensibilité communes à tous les dérivés de sulfamide chez les patients recevant AZARGA. Arrêter l'utilisation du médicament en présence de signes de réaction grave ou d'hypersensibilité.

On a signalé des déséquilibres acido-basiques avec les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique administrés par voie orale. AZARGA contient de la brinzolamide, un inhibiteur de l'anhydrase carbonique et, bien qu'administré par voie topique, passe dans la circulation générale. Les mêmes types de réactions indésirables attribuables aux inhibiteurs de l'anhydrase carbonique en

administration orale (c.-à-d., des déséquilibres acido-basiques) peuvent se produire avec l'administration topique. AZARGA est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère. On recommande d'être prudent en administrant AZARGA à des patients souffrant d'insuffisance rénale légère à modérée en raison du risque d'acidose métabolique.

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 AZARGA. L'administration concomitante d'AZARGA et d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique oraux n'a pas été étudiée et elle est déconseillée. L'utilisation de deux inhibiteurs de l'anhydrase carbonique locaux est déconseillée.

### **Timolol**

En raison de la composante bêta-adrénergique (timolol), on peut observer les mêmes types de réactions indésirables cardiovasculaires et pulmonaires et d'autres types de réactions qui peuvent accompagner les bêtabloquants en administration générale.

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.

On a signalé des cas de potentialisation de la faiblesse musculaire par les bêtabloquants, en accord avec certains symptômes myasthéniques, comme la diplopie, la ptose et la faiblesse généralisée.

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 d'AZARGA aux patients recevant déjà un bêtabloquant par voie orale. On déconseille l'utilisation de deux bêtabloquants à usage local.

### **Cardiovasculaire**

On a signalé des cas de réactions cardiaques, et de rares cas de décès associés à une insuffisance cardiaque, à la suite de l'administration de maléate de timolol.

L'insuffisance cardiaque doit être contrôlée de manière adéquate avant de commencer un traitement par AZARGA. Les patients ayant des antécédents de maladie cardiaque sévère devraient être placés sous surveillance pour déceler tout signe d'insuffisance cardiaque.

L'utilisation d'AZARGA est déconseillée chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire (p. ex., coronaropathie, angor de Prinzmetal, insuffisance cardiaque, etc.) ou une hypotension, car elle peut causer une aggravation de l'angor de Prinzmetal, des troubles sévères de la circulation centrale et périphérique et de l'hypotension.

Il convient d'être prudent en utilisant AZARGA chez des patients présentant des troubles/perturbations sévères de la circulation périphérique, comme les formes sévères de la maladie de Raynaud ou du syndrome de Raynaud.

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

Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique peuvent altérer la capacité à exécuter des tâches requérant de la vigilance et/ou de la coordination physique. AZARGA passant dans la circulation générale, on recommande la prudence en utilisant AZARGA chez des patients requérant de la vigilance et/ou de la coordination physique.

## **Hépatique/biliaire/pancréatique**

AZARGA n'a pas été étudié chez des patients présentant une insuffisance hépatique et devrait donc être utilisé avec prudence en cas d'insuffisance hépatique.

## **Hypersensibilité**

AZARGA contient de la brinzolamide, un sulfamide, et bien qu'administré par voie topique, passe dans la circulation générale. Les mêmes types d'effets indésirables attribuables aux sulfamides peuvent donc se produire avec l'administration topique d'AZARGA. Des cas de décès provoqués par des réactions graves à des sulfamides, notamment le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), la nécrolyse épidermique toxique (NET), la nécrose hépatique fulminante, l'agranulocytose, l'anémie aplasique et d'autres dyscrasies sanguines, sont survenus (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES). Le traitement ne doit pas être repris chez les patients présentant un syndrome d'hypersensibilité et un SJS ou une NET, quelle que soit la voie d'administration (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Peau).

## **Immunitaire**

### **Réactions anaphylactiques**

Il arrive que des patients traités par des bêtabloquants et ayant des antécédents d'atopie ou de réactions anaphylactiques sévères à une variété d'allergènes soient plus sensibles à des provocations répétées par ces allergènes; ces patients peuvent ne pas répondre aux doses usuelles d'adrénaline utilisées pour traiter les réactions anaphylactiques.

### **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.

### **Musculo-squelettique**

Voir « Conduite de véhicules et utilisation de machines »

### **Ophtalmologique**

L'expérience du traitement par AZARGA chez les patients présentant un glaucome pseudo exfoliatif ou un glaucome pigmentaire est limitée.

AZARGA n'a pas été étudié chez les patients présentant un glaucome à angle étroit et son utilisation est déconseillée chez ces patients.

L'activité de l'anhydrase carbonique a été observée dans le cytoplasme et autour des membranes plasmiques de l'épithélium cornéen. Il y a un potentiel accru de développement d'un œdème cornéen chez les patients dont le nombre des cellules endothéliales est faible.

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, ce qui peut entraîner une décompensation et un œdème cornéens, 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 ou présentant des dystrophies cornéennes.

AZARGA contient comme agent de conservation 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 AZARGA et attendre 15 minutes au moins après l'instillation avant de les remettre.

On a signalé que le chlorure de benzalkonium causait une kératopathie ponctuée et/ou une kératopathie ulcérateuse toxique. Une surveillance étroite est nécessaire en cas d'utilisation fréquente ou prolongée.

On a signalé des cas de décollement de la choroïde après l'administration d'un traitement supprimeur de la sécrétion de l'humeur aqueuse (p. ex., timolol, acétazolamide) après intervention de filtration.

AZARGA peut causer momentanément une vision trouble ou d'autres problèmes visuels qui peuvent réduire la capacité à conduire une automobile ou à utiliser des machines. Si la vision est trouble après l'instillation, le patient doit attendre qu'elle soit redevenue normale avant de se mettre au volant ou d'utiliser une machine.

### **Considérations péri-opératoires**

#### **Anesthésie chirurgicale**

Les préparations ophtalmologiques de bêtabloquants peuvent bloquer les effets généraux des bêta-agonistes, comme l'adrénaline. Si le patient reçoit AZARGA, l'anesthésiologiste devrait en être informé.

#### **Rénal**

AZARGA est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère. On recommande la prudence en utilisant AZARGA chez des patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée.

### **Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes :**

#### **Fertilité**

L'effet d'AZARGA sur la fertilité humaine est inconnu. Les données non cliniques ne suggèrent aucun effet de la brinzolamide ou du timolol sur la fertilité, après administration par voie orale. On a observé chez l'animal un effet toxique sur le développement à des doses de brinzolamide toxiques chez la mère.

#### **Peau**

Le traitement par AZARGA doit être cessé immédiatement en cas d'éruption cutanée, car celle-ci pourrait, dans certains cas, être suivie de réactions dermatologiques ou d'un syndrome d'hypersensibilité, y compris le SJN et la NET. Les patients doivent être informés des signes et symptômes au moment où le médicament leur est prescrit, et avisés de surveiller de près l'apparition d'une réaction cutanée.

#### **Respiratoire**

On a signalé des réactions respiratoires, y compris des réactions mortelles, dues à un bronchospasme chez les patients asthmatiques, après l'administration de maléate de timolol.

### **7.1 Populations particulières**

#### **7.1.1 Femmes enceintes**

AZARGA est déconseillé chez les femmes enceintes ou chez les femmes aptes à procréer n'ayant pas recours à la contraception.

Les études de toxicité de la brinzolamide pour le développement chez le lapin à des doses orales de 1, 3 et 6 mg/kg/jour (43, 129 et 258 fois la dose ophtalmique humaine recommandée) ont produit la toxicité maternelle à 6 mg/kg/jour et une augmentation notable du nombre des variations fœtales, comme les os crâniens accessoires, qui étaient seulement légèrement plus élevés que les valeurs historiques de 1 et de 6 mg/kg. Chez le rat, le poids corporel réduit statistiquement des fœtus de femelles recevant des doses orales de 18 mg/kg/jour (783 fois la dose ophtalmique recommandée chez l'humain) durant la gestation était proportionnel à la diminution du gain de poids maternel, sans effet statistiquement significatif sur le développement des organes ou des tissus. L'augmentation de la fréquence de sternbres non ossifiées, d'ossification réduite du crâne et d'hyoïde non ossifié, observée à 6 et à 18 mg/kg, n'était pas statistiquement significative. On n'a observé aucune malformation reliée au traitement. Après l'administration orale de brinzolamide marqué au C<sup>14</sup> à des rates gestantes, on a constaté que la radioactivité traversait le placenta et était présente dans les tissus et dans le sang des fœtus.

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/nouveaux-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.

### **7.1.2 Femmes qui allaitent**

AZARGA ne devrait pas être utilisé chez les femmes qui allaitent un nouveau-né ou un nourrisson.

On ignore si AZARGA topique est excrété dans le lait maternel; toutefois, un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. Les données de pharmacodynamie / toxicologie chez l'animal montrent que la brinzolamide et le timolol sont excrétés dans le lait maternel après l'administration orale.

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

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée ; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

### **7.1.4 Personnes âgées (> 65 ans) :**

Voir [1.2 Personnes âgées](#).

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

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

La réaction indésirable au médicament la plus fréquemment signalée lors d'études cliniques portant sur plus de 500 patients traités par AZARGA est la vue 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.

AZARGA 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.

### 8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Au cours de 5 études cliniques, AZARGA a été administré à 501 patients à la dose d'une goutte deux fois/jour pendant 1 an au maximum. Le **Error! Reference source not found.** liste les réactions indésirables les plus fréquentes ( $\geq 1\%$ ) observées lors des études cliniques.

**Tableau 2 : Réactions indésirables liées au traitement  $\geq 1\%$**

Termes privilégiés du MedDRA (Version 10,0)	AZARGA N = 501 (%)	COSOPT* N = 264 (%)	AZOPT 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 %

### 8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

**Troubles oculaires :** sensations anormales dans l'œil, inflammation de la chambre antérieure, asthénopie, blépharite, blépharite allergique, conjonctivite allergique, hyperémie conjonctivale, trouble de la cornée, érosion de la cornée, sécheresse oculaire, érythème des paupières, écoulement, encroûtement de la marge palpébrale, prurit des paupières, diminution de la pression intra-oculaire, larmoiement accru, hyperémie oculaire, photophobie, kératite ponctuée, 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 dans les études cliniques avec les composantes d'AZARGA**

AZARGA 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 d'AZARGA. Ce sont :

**Brinzolamide 1,0 %**

**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 :** acouphène, vertiges.

**Troubles oculaires :** conjonctivite, défaut de l'épithélium cornéen, trouble de l'épithélium cornéen, œdème de la cornée, coloration 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 :** agueusie, amnésie, étourdissements, maux de tête, hypoesthésie, trouble moteur, trouble de la 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 %**

**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.

## **8.4 Résultats de laboratoire anormaux: données hématologiques, biochimiques et autres données quantitatives**

### **Conclusions de l'essai clinique**

AZARGA n'a aucun effet lié au traitement sur les paramètres de laboratoire qui soit cliniquement pertinent.

### **8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché**

Voici les réactions indésirables dues aux composantes individuelles d'AZARGA, la brinzolamide 1,0 % et le timolol 0,5 %, identifiés durant l'utilisation après commercialisation, qui n'ont pas été signalées durant les études cliniques d'AZARGA mentionnées ci-dessus.

#### **AZARGA**

**Troubles hématologiques et du système lymphatique** : diminution de la leucocytémie.

**Troubles cardiaques** : diminution de la fréquence cardiaque.

**Troubles oculaires** : œdème des paupières, déficience visuelle, coloration de la cornée au colorant vital.

**Troubles gastro-intestinaux** : douleur abdominale, diarrhée, sécheresse de la bouche, nausées.

**Troubles généraux et affections au point d'administration** : douleur thoracique, fatigue.

**Troubles du système immunitaire** : hypersensibilité.

**Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif** : myalgie.

**Troubles du système nerveux** : étourdissements, maux de tête.

**Troubles psychiatriques** : hallucinations, dépression.

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux** : dyspnée, épistaxis, douleur oropharyngée.

**Troubles rénaux et urinaires** : présence de sang dans les urines.

**Troubles de la peau et du tissu sous-cutané** : alopecie, érythème, éruption cutanée

**Troubles vasculaires** : augmentation de la pression artérielle.

#### **Brinzolamide 1,0 %**

**Troubles hématologiques et du système lymphatique** : agranulocytose, thrombocytopénie.

**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** : 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, opacité cornéenne, cercles sombres sous les yeux, troubles de la membrane de Descemet, œdème oculaire, exfoliation de la paupière, trouble de l'iris, iritis, œdème maculaire, trouble vasculaire oculaire, oculogyration, drusen papillaires, trouble périorbitaire, uvéite, éclat visuel.

**Troubles gastro-intestinaux** : douleur abdominale, dysphagie, hémorragie buccale, pancréatite aiguë.

**Troubles généraux et affections au point d'administration** : Réaction indésirable au médicament, affection aggravée, inefficacité du médicament, intolérance 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** : exposition au médicament durant la grossesse, blessure, lésion des extrémités, hématome péri orbital, échec de greffe.

**Infections et infestations** : bronchite, herpès ophtalmique, infection à herpès-virus, pneumonie.

**Examens** : augmentation de l'acide lactique sanguin, augmentation de l'urée sanguine, diminution de la température corporelle, anomalie à l'électrocardiogramme, augmentation de la gamma-glutamyltransférase, augmentation des enzymes hépatiques.

**Troubles du métabolisme et de la nutrition** : anorexie, acidose métabolique.

**Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif** : malaise musculo-squelettique.

**Troubles du système nerveux** : anosmie, aphonie, sensation de brûlure, sensation de brûlure des muqueuses, infarctus cérébral, accident vasculaire cérébral, convulsions, troubles de l'attention, paralysie faciale, hyperesthésie, hypoguesie, hyposmie, léthargie, perte de conscience.

**Troubles psychiatriques** : agitation, anxiété, 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** : dermatite de contact, sécheresse de la peau, eczéma, changement de la couleur des cheveux, anomalie de la texture des cheveux, œdème hyperhidrose, péri orbital, prurit, psoriasis, éruption cutanée générale, éruption cutanée prurigineuse, éruption cutanée vésiculaire, hyperpigmentation de la peau, réaction cutanée, syndrome de Stevens-Johnson (SJS), œdème du visage, nécrolyse épidermique toxique (NET), purpura vasculaire.

**Interventions chirurgicales et médicales** : opération des sinus.

**Troubles vasculaires** : angiopathie, hématome, bouffées de chaleur.

**Timolol 0,5 %**

**Troubles cardiaques** : rythme idioventriculaire accéléré, bloc auriculo-ventriculaire complet, 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** : œdème conjonctival, dépôts cornéens, œdème cornéen, opacité cornéenne, cicatrice de la cornée, ectropion, allergie oculaire, trouble oculaire, kératopathie, myosis, réduction de l'acuité visuelle.

**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 du phosphore sanguin, augmentation du rythme cardiaque, 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** : dermatite, dermatite de contact, érythème, œdème péri orbital, prurit, exfoliation cutanée, nécrolyse épidermique toxique.

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude d'interaction médicamenteuse précise n'a été menée avec AZARGA (brinzolamide/timolol). Lors des études cliniques, AZARGA a été utilisé 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.

### 9.3 Interactions médicament-comportement

Sans objet

### 9.4 Interactions médicament-médicament

AZARGA 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 AZARGA.



**Tableau 3 - Interactions médicamenteuses possibles**

AZARGA	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
<p>Inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4 : (kétoconazole, itraconazole, clotrimazole, ritonavir et troléandomycine)</p>		<p>Les isoenzymes du cytochrome P-450 responsables du métabolisme de la brinzolamide sont l'isoenzyme CYP3A4 (principale) et les isoenzymes CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 et CYP2C9. Les médicaments énumérés inhibent le métabolisme de la brinzolamide par la CYP3A4.</p>	<p>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.</p>
<p>salicylates (par ex. l'acide acétylsalicylique)</p>		<p>AZARGA peut aboutir à une diminution de l'efficacité du salicylate, à une toxicité pour le SNC, à une acidose métabolique et à d'autres réactions indésirables. Aucune de ces altérations n'a été observée durant les études cliniques avec la suspension ophtalmique de brinzolamide à 1 %. Toutefois, on a observé de rares cas d'altération de l'équilibre acido-basique chez des patients traités par un inhibiteur de l'anhydrase carbonique par voie orale recevant de fortes doses de salicylate.</p>	<p>L'utilisation concomitante de salicylates avec AZARGA est déconseillée,</p>

inhibiteurs de l'anhydrase carbonique		Il y existe un potentiel d'effet additif sur les effets généraux connus de l'inhibition de l'anhydrase carbonique chez les patients recevant un inhibiteur de l'anhydrase carbonique oral et des gouttes oculaires de brinzolamide.	L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique et d'AZARGA est déconseillée.
des inhibiteurs calciques oraux, de la guanéthidine, d'autres agents bloquants bêta-adrénergiques, des antiarythmiques, (p. ex., amiodarone), des glucosides digitaliques ou des parasympathomimétiques		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 ces médicaments	
clonidine		La réaction d'hypertension au retrait soudain de la clonidine peut être potentialisée par la prise de bêtabloquants.	
inhibiteurs de la CYP2D6 (par exemple, quinidine, cimétidine, fluoxétine, paroxétine)		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 et le timolol.	
l'adrénaline (épinéphrine)		La mydriase résultant de l'utilisation concomitante de bêtabloquants ophtalmiques et d'adrénaline (c.-à-d., épinéphrine) a été signalée occasionnellement.	

### 9.5 Interactions médicament-aliment

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

## 9.6 Interactions médicament- plante médicinale

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

## 9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

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

# 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

## 10.1 Mode d'action

AZARGA contient deux ingrédients médicinaux : 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 inhibiteur de l'anhydrase carbonique (IAC) ayant une forte affinité pour l'anhydrase carbonique humaine II (CA- 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 et le CA-II est l'isoenzyme prédominant dans l'œil. 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 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.

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 et une légère augmentation de la facilité d'écoulement.

## 10.2 Pharmacodynamie

Les ingrédients médicinaux d'AZARGA, 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. Les gouttes oculaires de brinzolamide/timolol produisent un abaissement de la PIO moyenne plus important que celui obtenu avec AZOPT (brinzolamide 1 %) ou avec une solution ophtalmique de maléate de timolol 0,5 %, lorsqu'elles sont utilisées seules.

Les gouttes oculaires de brinzolamide/timolol, lorsque instillées dans l'œil, agissent 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) 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 mm Hg 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 mm Hg et qui, de l'avis de l'investigateur, pouvaient bénéficier d'un traitement d'association, l'effet d'abaissement de la PIO moyenne par des gouttes oculaires de brinzolamide/timolol administrées deux fois par jour était compris entre 7 et 9 mm Hg.

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 mm Hg, l'effet d'abaissement de la PIO moyenne de base par des gouttes oculaires de brinzolamide/timolol administrées deux fois par jour était compris entre 7 et 9 mm Hg. Cet effet d'abaissement dépassait de 3 mm Hg au maximum celui de la brinzolamide 1,0 % administré deux fois par jour et de 2 mm Hg 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.

Lors de deux études cliniques contrôlées, la gêne oculaire à l'instillation de gouttes oculaires de brinzolamide/timolol était notablement plus faible que la gêne signalée à l'instillation de COSOPT\*.

## 10.3 Pharmacocinétique

**Tableau 4 : 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 gouttes oculaires de brinzolamide/timolol**

	<b>C<sub>107</sub> (μM)</b>	<b>ASC<sub>jours 15-107</sub> (μM.jours)</b>
<b>brinzolamide</b>	18,4 ± 3,01	1681 ± 225
<b>N-déséthyl-brinzolamide</b>	1,57 ± 1,13	118 ± 61,8

**Tableau 5 : Concentrations de timolol à l'état d'équilibre chez des sujets en bonne santé après l'administration de gouttes oculaires de brinzolamide/timolol**

	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (h)	ASC <sub>0-12</sub> (ng.h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
<b>timolol</b>	0,824 ± 0,453	0,79 ± 0,45	4,71 ± 2,49	4,8 ± 1,8 h

La pharmacocinétique de la brinzolamide est essentiellement non linéaire du fait de sa liaison saturable à l'anhydrase carbonique dans le sang entier et dans différents tissus. L'exposition n'augmente pas de manière proportionnelle à la dose à l'état d'équilibre.

### Absorption

Après l'administration topique oculaire de gouttes oculaires de brinzolamide/timolol, la brinzolamide et le timolol sont absorbés à travers la cornée et passent dans la circulation générale. La brinzolamide se lie fortement à l'anhydrase carbonique dans les globules rouges. La concentration plasmatique du médicament est faible. La demi-vie d'élimination dans le sang entier est prolongée chez l'humain (plus de 100 jours) du fait de la liaison de l'anhydrase carbonique aux globules rouges, ce qui se traduit par une accumulation notable de la brinzolamide dans le sang. Par contre, le timolol circulant est présent dans le plasma et a une demi-vie relativement courte. Une accumulation minimale se produit dans le cadre de l'administration chronique.

### Distribution :

Des études chez le lapin montrent que lors d'une série d'administrations topiques deux fois par jour, la brinzolamide s'accumule fortement dans l'iris/corps ciliaire (ICC), dans la choroïde et surtout dans la rétine. 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'anhydrase carbonique I (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. La rétention oculaire prolongée de la brinzolamide peut être due à sa liaison à l'anhydrase carbonique.

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 gouttes oculaires de brinzolamide/timolol.

### Métabolisme :

La brinzolamide est métabolisée par les isoenzymes hépatiques du cytochrome P450, dont CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 et CYP2C9. Le métabolite primaire de la brinzolamide est la N-deséthyl-brinzolamide, suivi des métabolites N-desméthoxypropyl-brinzolamide et O-desméthyl-brinzolamide, ainsi que d'un analogue de l'acide N-propionique, formé par oxydation de la chaîne latérale N-propyl de la O-desméthyl-brinzolamide. Ni la brinzolamide ni la N-deséthyl-brinzolamide n'inhibent les isoenzymes du cytochrome P450 à des concentrations supérieures à 100 fois les niveaux systémiques maximums.

Le timolol est métabolisé selon deux voies. Une voie produit une chaîne latérale éthanolamine sur le cycle thiazadiazole 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.

## Élimination

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. Les données chez le rat montrent une certaine excrétion biliaire (30 % environ), surtout sous la forme de métabolites.

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 gouttes oculaires de brinzolamide/timolol.

## Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants** Les gouttes oculaires de brinzolamide/timolol n'ont pas été évaluées chez les enfants et les adolescents.
- **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 gouttes oculaires de brinzolamide/timolol, 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.
- **Origine ethnique** On n'envisage aucune différence d'efficacité ou d'innocuité des gouttes oculaires de brinzolamide/timolol en fonction de l'ethnicité.
- **Insuffisance hépatique** Les gouttes oculaires de brinzolamide/timolol n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une maladie hépatique.
- **Insuffisance rénale** Les gouttes oculaires de brinzolamide/timolol sont contre-indiquées chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale sévère ( $CrCl < 30$  ml/min) ou d'une acidose hyperchlorémique. Les gouttes oculaires de brinzolamide/timolol n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une insuffisance rénale.

## Études in vitro

Aucune étude in vitro n'a été menée avec les gouttes oculaires de brinzolamide/timolol chez l'humain.

## Études in vivo

Après l'administration topique oculaire deux fois par jour de gouttes oculaires de brinzolamide/timolol 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  $18,8 \pm 3,29$   $\mu$ M,  $18,1 \pm 2,68$   $\mu$ M et  $18,4 \pm 3,01$   $\mu$ 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  $\sim 20$   $\mu$ 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  $1,57 \pm 1,13$   $\mu$ M à la semaine 15. Les  $ASC_{jours 15 \text{ à } 107}$  pour la brinzolamide et pour la N-déséthyl brinzolamide étaient de  $1681 \pm 225$   $\mu$ M.jour et de  $118 \pm 61,8$   $\mu$ M.jour, respectivement.

Après l'administration d'AZARGA, la concentration maximum ( $C_{max}$ ) moyenne de timolol à l'état d'équilibre ( $0,824 \pm 0,453$  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  $C_{max}$  moyenne du timolol à l'état d'équilibre après l'administration topique oculaire bilatérale deux fois par jour de gouttes oculaires de brinzolamide/timolol est plus de 100 fois inférieure à la  $C_{max}$  moyenne ( $84,3 \pm 44,8$  ng/mL) observée chez les sujets après administration par voie orale d'une dose de 20 mg de timolol.

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

Conserver le médicament à température comprise entre 2 °C et 30 °C. Jeter 60 jours après l'ouverture. Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

## **12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Les patients doivent être avisés d'éviter de toucher l'œil ou toute surface avec l'extrémité de la bouteille, car cela risquerait de contaminer la solution. Voir la section [4.4 Administration](#) pour des informations plus détaillées.

## PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

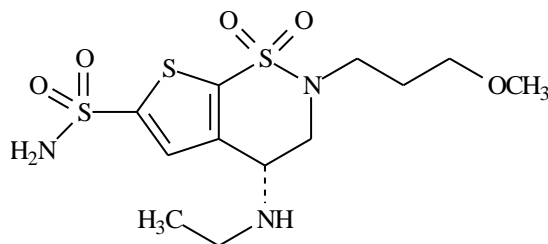
#### Substance pharmaceutique

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

Formule de structure :



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

#### Substance pharmaceutique

Nom propre : maléate de timolol

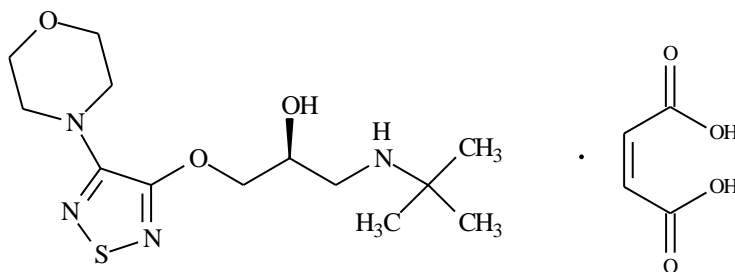
Nom chimique : (-)-1-(*tert*-butylamino)-3-[(4-morpholino-1,2,5-thiadiazol-3-yl)oxy]-2-propanol, maléate (1:1) (sous forme de sel)

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 de structure :



Propriétés physicochimiques : 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.



## 14 ÉTUDES CLINIQUES

### 14.1 Études cliniques par indication

#### Réduction de la pression intra-oculaire (PIO)

Tableau 6 : Résumé des données démographiques des patients des études cliniques en PIO

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
C-97-22 Innocuité et efficacité	Randomisée, à double 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

Le tableau 6 ci-dessus résume les données démographiques des patients pour chacune des 4 études d'évaluation de l'efficacité et du confort d'AZARGA. Globalement, ces données sont représentatives de la population de patients auxquels ce médicament est destiné.

Trois études cliniques ont été menées pour évaluer l'innocuité et l'efficacité d'AZARGA. Toutes les trois ont démontré qu'AZARGA 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 AZARGA administré deux fois par jour au timolol 0,5 % administré deux fois par jour chez les patients présentant une PIO élevée  $\geq 22$  mm Hg, mal contrôlée après 3 semaines d'administration de timolol

0,5 % deux fois par jour en monothérapie.

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

**Tableau 7 : Changements de la PIO moyenne par rapport à la base (mm Hg) (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 par rapport aux médicaments individuels, AZOPT (brinzolamide 1,0 %) et solution de timolol 0,5 % chez des patients présentant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire.

AZARGA administré deux fois par jour a produit une efficacité d'abaissement de la PIO supérieure à celle d'AZOPT 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 mm Hg pour le groupe AZARGA, à 20,4 à 22,0 mm Hg pour le groupe AZOPT et de 18,8 à 20,4 mm Hg 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 mm Hg pour les comparaisons avec le groupe AZOPT et de -1,8 à -1,3 mm Hg pour les comparaisons avec le groupe de la solution de timolol 0,5 %.

AZARGA-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 AZARGA par rapport à AZOPT 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 mm Hg pour le groupe AZARGA, de 20,0 à 20,8 mm Hg pour le groupe AZOPT et de 19,2 à 20,3 mm Hg 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 mm Hg 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 mm Hg et était statistiquement significative ( $p < 0,05$ ) en chacun des 6 points supplémentaires d'évaluation du traitement.

**Tableau 8 : Changements de la PIO moyenne par rapport à la base (mm Hg) (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 d'AZARGA 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.

AZARGA 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 mm Hg environ. Ce résultat correspond à une réduction de la PIO de 28 à 35 %. En outre, AZARGA a permis un contrôle cliniquement pertinent de la PIO, 60 % environ des patients atteignant une PIO < 18 mm Hg lors d'une visite au moins.

AZARGA 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 AZARGA 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 9 : Comparaison des PIO moyennes (mm Hg) 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%
Base	8 h	27,3	218	27,3	201	-0,0	0,6	-0,7
	10 h	25,9	218	26,1	201	-0,2	0,4	-0,8
	16 h	24,8	218	24,8	201	-0,0	0,6	-0,6
Semaine 2	8 h	-8,5	216	-8,0	198	-0,6	0,2	-1,3
	10 h	-8,8	195	-8,7	185	-0,4	0,4	-1,1
Mois 3	8 h	-9,1	208	-8,7	187	-0,6	0,2	-1,3
	10 h	-9,2	207	-8,8	186	-0,6	0,2	-1,3
Mois 6	8 h	-8,8	205	-8,3	181	-0,5	0,3	-1,2
	10 h	-8,8	204	-8,7	181	-0,1	0,6	-0,8
	16 h	-7,5	200	-7,4	180	0,1	0,9	-0,6
Mois 9	8 h	-8,7	198	-8,2	173	-0,5	0,3	-1,2
	10 h	-8,8	198	-8,6	173	-0,3	0,5	-1,1
Mois 12	8 h	-8,7	191	-8,5	169	-0,1	0,6	-0,8
	10 h	-8,6	192	-8,9	168	0,2	1,0	-0,5
	16 h	-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 AZARGA, en comparaison avec COSOPT\*. L'évaluation des patients reposait sur les sensations de brûlure et de piquûre mesurées sur une échelle de 5 points (0 = aucune, 4 = très intenses).

Le confort oculaire d'AZARGA était supérieur à celui de COSOPT\*, comme le montre le pourcentage notablement plus élevé des patients prenant AZARGA qui n'ont éprouvé aucune sensation de brûlure ni de piquûre 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 AZARGA (analyse en intention de traiter) ( $p = 0,0003$ ).

Le confort oculaire d'AZARGA 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\*.

## **15 MICROBIOLOGIE**

Sans objet

## **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**

### **Pharmacologie animale**

#### **Pharmacodynamie**

Aucune étude de pharmacodynamie oculaire ou générale non clinique n'a été menée avec AZARGA, 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.

#### **Toxicologie générale :**

##### **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<sub>50</sub> 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<sub>50</sub> 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 épaississement 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 d'AZARGA. En outre, l'évaluation au microscope des tissus cornéens chez les animaux présentant un épaississement de la cornée n'a révélé aucun effet néfaste au niveau cellulaire.

**Tableau 10 : 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 11 : 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
<p><u>Souligné</u> = DSENO – dose sans effet nocif observé pour l'étude.</p> <p>CNT = contrôle non traité; 3, 4 f/j= trois, quatre fois par jour; NZ = Nouvelle-Zélande; OD = œil droit; OU = les deux yeux</p>				

#### 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.

## **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.

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).

#### **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).

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

##### 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.

##### 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.

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.

**Toxicologie particulière :**

**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.

**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.

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

Pr **AZARGA**<sup>MD</sup>

#### **Suspension ophtalmique de brinzolamide et de timolol**

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **AZARGA**<sup>MD</sup> et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **AZARGA**.

#### **Pour quoi utilise-t-on AZARGA ?**

AZARGA est utilisée pour traiter une pression élevée dans l'œil. Elle est utilisée chez les adultes présentant une maladie des yeux appelée un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire. Elle est utilisée lorsqu'un traitement avec un seul médicament ne fonctionne pas pour réduire la pression élevée dans l'œil.

#### **Comment AZARGA agit-il?**

AZARGA contient deux ingrédients médicinaux, le brinzolamide et la maléate de timolol. Ils se combinent pour réduire la pression dans l'œil.

#### **Quels sont les ingrédients de AZARGA?**

Ingrédients médicinaux : brinzolamide et maléate de timolol.

Ingrédients non médicinaux : chlorure de benzalkonium (agent de conservation), carbomère 974P, édétate disodique, acide chlorhydrique (ajustement du pH), mannitol, eau purifiée, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium (ajustement du pH) et tyloxapol.

#### **AZARGA est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

Comme une suspension contenant du brinzolamide 1 % p/v et du timolol 0,5 % p/v (maléate de timolol).

#### **Ne pas utiliser AZARGA si :**

- vous êtes allergique à la brinzolamide, au timolol ou à d'autres ingrédients de la suspension AZARGA (voir Quels sont les ingrédients dans AZARGA).
- vous êtes allergique aux médicaments appelés sulfamides utilisés pour traiter le diabète et les infections.
- vous êtes allergique aux médicaments appelés bêtabloquants utilisés pour traiter les cardiopathies et l'hypotension.
- vous souffrez ou avez souffert de problèmes respiratoires comme l'asthme ou souffrez de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) sévère.
- vous souffrez de rhinite allergique sévère
- vous souffrez d'une maladie appelée hyperréactivité bronchique
- vous avez des problèmes cardiaques, comme un pouls lent, une insuffisance cardiaque ou des troubles du rythme cardiaque.
- vous souffrez d'une maladie appelée acidose hyperchlorémique.

- vous avez des problèmes rénaux sévères.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre AZARGA, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :**

- vous avez des problèmes de foie;
- vous avez des problèmes rénaux;
- vous avez des problèmes thyroïdiens;
- vous avez des problèmes de cornée ou de glaucome;
- vous souffrez d'une maladie appelée myasthénie grave qui cause une faiblesse musculaire chronique;
- vous avez ou avez eu des problèmes cardiaques;
- vous présentez une pression artérielle basse;
- vous avez ou avez eu des troubles circulatoires (maladie de Raynaud ou syndrome de Raynaud);
- vous prenez d'autres médicaments appelés inhibiteurs de l'anhydrase carbonique comme de l'acétazolamide ou de la dorzolamide;
- vous prenez d'autres médicaments appelés bêtabloquants;
- vous avez eu des réactions allergiques graves dans le passé.

**Autres mises en garde :**

**Parlez immédiatement à votre professionnel de la santé si, pendant que vous utilisez la suspension AZARGA :**

- 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.

**Diabète :**

Avant d'utiliser AZARGA, informez votre professionnel de la santé si vous souffrez du diabète. AZARGA peut masquer les symptômes d'insuffisance de sucres sanguins comme les tremblements et les étourdissements. Discutez avec votre professionnel de la santé de la façon de prendre AZARGA en toute sécurité si vous souffrez de diabète.

**Grossesse :**

Avant d'utiliser AZARGA, informez votre professionnel de la santé si vous êtes enceinte ou n'utilisez aucune méthode contraceptive pour planifier votre grossesse. N'utilisez pas AZARGA pendant la grossesse à moins que votre professionnel de la santé ne vous le conseille.

**Allaitement**

Avant d'utiliser AZARGA, informez votre professionnel de la santé si vous allaitez ou prévoyez d'allaiter. Ne pas utiliser AZARGA pendant l'allaitement.

## **Chirurgie**

Avant toute opération chirurgicale, signalez à votre professionnel de la santé que vous prenez la suspension AZARGA, car ce médicament peut modifier l'effet de certains autres médicaments utilisés durant l'anesthésie.

## **Conduite d'un véhicule et manipulation d'outils ou de machines**

La suspension AZARGA peut réduire la coordination physique et la vigilance, et causer une vision trouble. Ne conduisez pas de véhicule et n'utilisez pas de machine tant que votre vue n'est pas redevenue normale.

## **Lentilles cornéennes**

Avant d'utiliser AZARGA, informez votre professionnel de la santé si vous portez des lentilles cornéennes. AZARGA contient un agent de conservation (chlorure de benzalkonium) qui peut décolorer les lentilles cornéennes souples et irriter les yeux. Ne pas administrer AZARGA pendant que vous portez des lentilles cornéennes. Retirez vos lentilles cornéennes avant d'appliquer AZARGA. Attendez 15 minutes avant de remettre vos lentilles cornéennes. Ce médicament peut également causer une irritation des yeux et des problèmes de cornée. Si vous ressentez une sensation anormale dans l'œil, des picotements ou de la douleur dans l'œil après avoir utilisé ce médicament, consultez votre professionnel de la santé.

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

## **Les produits suivant pourraient interagir avec AZARGA :**

- les médicaments pour le cœur et antihypertenseurs comme les bêtabloquants, les inhibiteurs calciques, la digitaline, la clonidine, la guanéthidine, l'amiodarone et autres bêtabloquants;
- la quinidine, un médicament utilisé pour le traitement de certaines affections cardiaques et la malaria;
- la cimétidine, un médicament utilisé pour le traitement des ulcères et du reflux acide;
- les médicaments antiviraux, antifongiques et antibiotiques comme le kétoconazole, l'itraconazole, le clotrimazole, le ritonavir et troléandomycine;
- l'acide acétylsalicylique (AAS) utilisé pour le traitement de la douleur et de la fièvre;
- les médicaments antidépresseurs comme la fluoxétine, la paroxétine;
- l'épinéphrine utilisée pour le traitement des réactions allergiques graves;
- les médicaments de la classe des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique comme l'acétazolamide ou de la dorzolamide.

## **Comment prendre AZARGA :**

Suivez toujours les directives de votre professionnel de la santé à la lettre lorsque vous utilisez AZARGA.

## **Dose habituelle pour adultes :**

Une goutte dans l'œil affecté ou dans les deux yeux deux fois par jour.

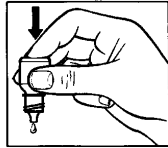
N'utilisez la suspension AZARGA dans les deux yeux que si votre professionnel de la santé vous a dit de le faire. Continuez de prendre le médicament aussi longtemps que votre professionnel de la santé vous

le prescrit.

**Mode d'emploi :**



1



2



3

- Prenez la bouteille d'AZARGA et un miroir.
- Lavez-vous les mains.
- Agitez bien la bouteille avant l'utilisation.
- Dévissez le bouchon de la bouteille. Si l'anneau de sécurité est détaché après avoir dévissé le bouchon, enlevez-le avant d'utiliser la suspension AZARGA.
- 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.** Un contact pourrait contaminer les gouttes, causer une infection oculaire et causer des lésions à vos yeux.
- Appuyez doucement sur le fond de la bouteille pour faire tomber une seule goutte de suspension AZARGA 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, appuyez un doigt dans le coin de l'œil, côté nez pendant 2 minutes (image 3). Cela aide à empêcher que de la suspension AZARGA 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.

N'utilisez pas AZARGA si la bouteille est fendue ou endommagée.

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 et les autres gouttes.

**Surdosage :**

Si vous vous mettez plus de suspension AZARGA 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.

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

**Dose oubliée :**

Si vous oubliez une dose d'AZARGA, prenez-la dès que vous vous en rendez compte, avant votre prochaine dose prévue. Prenez ensuite la prochaine dose à l'heure habituelle. Ne doublez jamais la dose pour compenser votre oubli.

N'utilisez pas plus d'une goutte 2 fois par jour dans l'œil ou les deux yeux.

**Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à AZARGA?**

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

Les effets secondaires au niveau des yeux incluent :

- Vision trouble
- Irritation oculaire
- Douleur oculaire
- sensation anormale dans l'œil
- rougeur au niveau de l'œil
- pression réduite dans l'œil
- œil qui démange
- gonflement de la surface de l'œil avec lésions à la surface
- yeux secs
- écoulement oculaire
- allergie oculaire
- problèmes de la cornée comme des lésions, une inflammation et un gonflement
- changements au niveau de la paupière
- irritation
- démangeaisons, rougeurs, douleur, gonflement
- encroûtement, production accrue de larmes
- gonflement à l'intérieur de l'œil
- sensibilité à la lumière, yeux fatigués
- coloration de la cornée

Les effets secondaires dans les autres parties de l'organisme incluent :

- mauvais goût
- malaise abdominal
- baisse de la pression artérielle, augmentation anormale du rythme cardiaque
- présence de sang dans les urines
- faiblesse corporelle
- troubles du sommeil
- trouble de la pilosité
- baisse du nombre de globules blancs

- écoulement nasal
- gonflement cutané
- rougeur ou démangeaisons
- sensation anormale au niveau de la peau
- tintements dans les oreilles
- irritation et/ou douleur de la gorge

Communiquez avec votre professionnel de la santé si vous présentez n'importe lequel de ces symptômes.

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme / effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé.</b>		<b>Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement</b>
	<b>Seulement si l'effet est grave</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>COURANT</b>			
Pouls lent			✓
<b>PEU FRÉQUENT</b>			
Toux			✓
<b>RARE</b>			
Effets cardiaques tels que pouls irrégulier et hypotension artérielle			✓
Réactions allergiques : enflure de la bouche et de la gorge, essoufflement, urticaire, démangeaisons et éruption cutanée			✓
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>			
décollement de la choroïde (douleur intense à l'œil) : trouble de la vue, douleur à l'œil		✓	
Kératopathie ponctuée et/ou kératopathie ulcéraire toxique (gonflement de la cornée) : douleur à l'œil, larmoiement, sensibilité à la lumière		✓	
Voir, sentir ou entendre des choses qui n'existent pas (hallucinations) et dépression		✓	
Essoufflement/difficulté à respirer			✓



Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>Syndrome de Stevens-Johnson</b> (éruption cutanée grave) : rougeurs, formation de cloques et/ou peau et/ou intérieur des lèvres, yeux, bouche, voies nasales ou parties génitales qui pèlent, accompagnés de fièvre, de frissons, de maux de tête, de toux, de douleurs dans certaines parties du corps ou glandes enflées			✓
<b>Nécrolyse épidermique toxique</b> (réaction cutanée grave) : rougeurs, formation de cloques et/ou de grandes surfaces de la peau qui pèlent			✓

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

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- • Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur la façon de faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

#### Entreposage :

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

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

N'utilisez pas la suspension AZARGA 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.

**Pour en savoir plus sur AZARGA :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est 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 <http://www.novartis.ca>, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-363-8883.

Le présent dépliant a été rédigé par Novartis Pharma Canada inc.

Dernière révision 23 DÉCEMBRE 2022

AZARGA est une marque déposée.

Version Novartis 07 JUILLET 2023