

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LES PATIENTS

Pr **AZOPT***

Suspension ophtalmique de brinzolamide

à 1 % p/v

Traitement de la pression intra-oculaire élevée
(Inhibiteur topique de l'anhydrase carbonique)

Novartis Pharma Canada inc.
385 Boul. Bouchard
Dorval, Québec
H9S 1A9
www.novartis.ca

Date de révision :
15 février 2017

Numéro de contrôle de soumission : 201866

* marque de commerce de Novartis

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	8
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	9
SURDOSAGE.....	9
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	10
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	10
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	10
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	12
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	12
ÉTUDES CLINIQUES	12
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	13
TOXICOLOGIE.....	14
BIBLIOGRAPHIE	17
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LES PATIENTS	18

PrAZOPT*

Suspension ophtalmique de brinzolamide

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration	Ingrédients non médicaux cliniquement pertinents
Ophthmique (topique)	Suspension ophtalmique de brinzolamide à 1 % p/v	Chlorure de benzalkonium comme agent de conservation. <i>Pour une liste complète, se reporter à la section « Formes posologique, composition et présentation ».</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

AZOPT* (Suspension ophtalmique de brinzolamide) est indiqué dans le traitement de la pression intra-oculaire (PIO) élevée chez les patients adultes atteints d'hypertension oculaire ou de glaucome à angle ouvert.

Personnes âgées (plus de 65 ans) :

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

Enfants et adolescents (moins de 18 ans) :

AZOPT* est déconseillé chez les enfants et les adolescents. L'innocuité et l'efficacité d'AZOPT* n'ont pas été établies chez les patients de moins de 18 ans.

CONTRE-INDICATIONS

AZOPT* est contre-indiqué chez les patients :

- Hypersensibles à la brinzolamide ou à tout ingrédient de la formulation ou à tous composants du contenant. Pour une liste complète des ingrédients, voir la section « Formes posologiques, composition et présentation » du présent document.
- Hypersensibles aux sulfamides.
- Atteints d'insuffisance rénale sévère.
- Présentant une acidose hyperchlorémique.

Aucune étude n'a été menée avec AZOPT* chez des patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale ou une acidose hyperchlorémique. La brinzolamide et son métabolite étant excrétés

surtout par les reins, AZOPT* est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (CrCl < 30 mL/min) ou une acidose hyperchlorémique.

L'administration concomitante d'AZOPT* et d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique oraux est déconseillée étant donné le potentiel d'effets généraux additifs de l'inhibition de l'anhydrase carbonique.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

POUR UTILISATION TOPIQUE UNIQUEMENT.

Comme tous les autres agents ophtalmiques administrés par voie topique, la brinzolamide, l'ingrédient actif d'AZOPT*, passe dans la circulation générale.

AZOPT* est déconseillé durant la grossesse ou l'allaitement ou chez les femmes en âge de procréer qui n'ont pas recours à la contraception (voir la section ***Populations particulières*** ci-après).

AZOPT* contient de la brinzolamide, un sulfamide. L'administration topique d'AZOPT* peut s'accompagner de réactions indésirables similaires à celles attribuables aux sulfamides. Il peut se produire les réactions d'hypersensibilité communes à tous les dérivés des sulfamides chez les patients recevant AZOPT*. Il y a eu de rares cas de décès dus à des réactions sévères aux sulfamides, dont le syndrome de Stevens-Johnson, l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, la nécrose hépatique fulminante, l'agranulocytose, l'anémie aplasique et d'autres dyscrasies sanguines. Il peut se produire une sensibilisation lors de la ré-administration d'un sulfamide, quelle que soit la voie d'administration. En cas de signes de réaction grave ou d'hypersensibilité, arrêter l'utilisation d'AZOPT*.

On a signalé des déséquilibres acido-basiques avec les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique administrés par voie orale. On recommande d'être prudent en administrant AZOPT* à des patients souffrant d'insuffisance rénale légère à modérée en raison du risque d'acidose métabolique.

AZOPT* est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir la section **CONTRE-INDICATIONS**).

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 AZOPT*. L'administration concomitante d'AZOPT* et d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique oraux est déconseillée.

La prise en charge des patients présentant un glaucome aigu par fermeture de l'angle nécessite des interventions thérapeutiques en plus des agents oculaires hypotensifs. AZOPT* est déconseillé chez les patients présentant un glaucome aigu par fermeture de l'angle étant donné le manque d'étude chez ces patients.

Effets hépatiques/biliaires/pancréatique

AZOPT* n'a pas été étudié chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique sévère. On recommande donc la prudence en utilisant AZOPT* chez de tels patients.

Effets neurologiques

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

Effets ophtalmologiques

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

AZOPT* contient un agent de conservation, le chlorure de benzalkonium, qui peut causer une irritation oculaire et qui est connu pour changer la couleur des lentilles cornéennes souples. Éviter tout contact du médicament avec les lentilles cornéennes souples. Signaler aux patients qu'ils doivent enlever leurs lentilles cornéennes avant d'instiller AZOPT* et attendre 15 minutes au moins après l'instillation avant de les remettre.

On a signalé des cas de kératopathie ponctuée et/ou de kératopathie ulcéraire toxique en présence de chlorure de benzalkonium. Une surveillance étroite est nécessaire si l'utilisation est fréquente ou prolongée.

La vision peut être momentanément floue après l'instillation d'AZOPT*. Le patient doit donc attendre qu'elle soit redevenue normale avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

Effets rénaux

AZOPT* est contre-indiqué chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale sévère. On recommande la prudence en utilisant AZOPT* chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée.

Effets sur la fonction sexuelle/la reproduction

On ignore l'effet qu'AZOPT* peut avoir sur la fertilité humaine. On n'a observé aucun effet nuisible sur la fertilité chez l'animal (voir la section **TOXICOLOGIE, Reproduction et tératologie**).

Populations particulières

Femmes enceintes : AZOPT* est déconseillé chez les femmes enceintes ou chez les femmes en âge de procréer qui n'ont pas recours à la contraception.

Aucune étude adéquate de la brinzolamide n'a été menée chez les femmes enceintes ou allaitantes. Lors d'études chez l'animal, on a observé un effet toxique de la brinzolamide sur le développement. La brinzolamide administrée oralement augmentait le nombre de variations fœtales, telles que les os crâniens surnuméraires chez le lapin et la diminution du poids fœtal chez le rat. On n'a observé aucune malformation liée au traitement (voir la section **TOXICOLOGIE, Reproduction et tératologie**)

Femmes allaitantes : AZOPT* ne devrait pas être utilisé chez les femmes qui allaitent un enfant.

On ignore si AZOPT* topique est excrété dans le lait maternel, mais, on ne peut exclure la possibilité d'un risque pour l'enfant.

On a observé lors d'une étude de la brinzolamide chez des rates lactantes, une diminution du poids corporel des petits à la dose orale de 15 mg/kg/jour (312 fois la dose ophtalmique recommandée chez l'humain). Après l'administration orale de brinzolamide marquée au C¹⁴ à des rates lactantes, la concentration de radioactivité mesurée dans le lait était inférieure à celle du sang et du plasma.

Enfants et adolescents (moins de 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'AZOPT* n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Personnes âgées (plus de 65 ans) : Lors des études cliniques bien contrôlées d'AZOPT*, la probabilité de réaction indésirable était indépendante de l'âge. On n'a observé aucune différence dans les réactions indésirables chez les patients de moins de 65 ans, chez les patients d'âge compris entre 65 ans et 75 ans ou chez les patients de plus de 75 ans.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Réactions indésirables au médicament au cours des études cliniques

Les études cliniques étant menées dans des conditions très particulières, les taux de réactions indésirables au médicament qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés au cours des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les réactions indésirables à un médicament obtenus lors des études cliniques sont utiles pour déterminer les événements indésirables liés au médicament et pour obtenir des taux approximatifs.

Lors des études cliniques bien contrôlées d'AZOPT*, les réactions indésirables liées à AZOPT* étaient généralement légères à modérées et n'apportaient pas habituellement l'arrêt du traitement. La vision floue était la réaction indésirable oculaire la plus fréquemment signalée (5 %) tandis que

la dysgueusie était la réaction indésirable générale le plus fréquemment signalée (5,6 %). Le tableau 1 liste les réactions indésirables de fréquence ≥ 1 %.

Tableau 1 : Réactions indésirables liées au traitement (≥ 1 %)

Termes privilégiés du MedDRA (version 15.1)	AZOPT* 1 % N = 1173 (%)	Placebo N = 101 (%)
Troubles oculaires		
Vision floue	5,0	2,0
Sensation oculaire désagréable	2,6	3,0
Sensation de corps étranger dans les yeux	1,8	0
Yeux secs	1,2	1,0
Hyperémie oculaire	1,1	1,0
Douleur oculaire	1,0	1,0
Troubles du système nerveux		
Maux de tête	1,5	1,0
Troubles gastro-intestinaux		
Dysgueusie	5,6	1,0

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

Troubles oculaires : vision anormale, blépharite, conjonctivite, écoulement oculaire, fatigue oculaire, encroûtement de la marge palpébrale, démangeaison oculaire, production lacrymale accrue (larmolement), kératite, sensation collante;

Troubles gastro-intestinaux : sécheresse de la bouche, dyspepsie, nausées;

Troubles du système nerveux : étourdissement, paresthésie;

Troubles psychiatriques : dépression;

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : bronchite, dyspnée, pharyngite, rhinite;

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : alopécie, dermatite.

Réactions indésirables après commercialisation

Les réactions indésirables suivantes ont été identifiées lors d'étude cliniques ultérieures :

Troubles cardiaques : angine de poitrine, arythmie cardiaque;

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : tinnitus;

Troubles oculaires : asthénopie, conjonctivite allergique, œdème cornéen, érosion de la cornée, diplopie, hypoesthésie oculaire, œdème périorbitaire, photophobie, photopsie, kératite ponctuée, réduction de l'acuité visuelle;

Troubles gastro-intestinaux : malaise abdominal, diarrhée;

Troubles généraux et affections au point d'administration : asthénie, douleur thoracique, fatigue, sensation d'agitation, irritabilité;

Troubles du système nerveux : trouble de mémoire, somnolence;

Troubles psychiatriques : insomnie;

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : hypersensibilité bronchique, toux, épistaxis, congestion nasale, sécheresse nasale, douleur oropharyngée, rhinorrhée, congestion des sinus, irritation de la gorge, syndrome de toux des voies aériennes supérieures, congestion des voies aériennes supérieures;

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : prurit généralisé, urticaire.

Les réactions indésirables suivantes ont été identifiées par des déclarations spontanées, après la commercialisation :

Troubles du métabolisme et de nutrition : diminution de l'appétit;

Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : arthralgie;

Troubles du système nerveux : hypoesthésie;

Troubles vasculaires : diminution de la pression artérielle.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions entre médicaments

AZOPT* n'a fait l'objet d'aucune étude spécifique d'interaction médicamenteuse.

AZOPT* contient de la brinzolamide, un inhibiteur de l'acide carbonique. On a signalé des déséquilibres acido-basiques avec les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique administrés par voie orale. On doit tenir compte des possibilités d'interactions chez les patients recevant AZOPT*.

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. On peut s'attendre à ce que les inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4, comme le kétoconazole, l'itraconazole, le clotrimazole, le ritonavir et la troléandomycine, inhibent le métabolisme de la brinzolamide par la CYP3A4. On recommande la prudence en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs de la CYP3A4. La brinzolamide n'inhibe pas les isoenzymes du cytochrome P-450.

L'utilisation concomitante de salicylates (p. ex., l'acide acétylsalicylique) et d'AZOPT* est déconseillée, car elle 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.

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique et d'AZOPT* est déconseillée. Il existe un potentiel de renforcement des 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.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée

Monothérapie :

En monothérapie, la dose adulte initiale recommandée est de 1 goutte d'AZOPT* dans l'œil affecté ou dans les deux yeux deux fois par jour. Si la réponse clinique au bout de 4 semaines n'est pas adéquate, il peut falloir augmenter la posologie à 1 goutte trois fois par jour.

Traitement d'appoint aux bêtabloquants :

La suspension AZOPT* peut être utilisée en traitement d'appoint aux bêtabloquants ophtalmiques (voir PHARMACOLOGIE, Études cliniques).

Quand AZOPT* est utilisé avec des bêtabloquants, la posologie d'AZOPT* recommandée est la même qu'en monothérapie. Les médicaments doivent être administrés en laissant un intervalle de dix minutes au moins entre eux.

Oubli d'une dose

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

Administration

Bien agiter la bouteille avant l'utilisation.

On recommande l'occlusion rhinolacrymale ou la fermeture des yeux en douceur pendant deux minutes après l'instillation. Cela 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.

Si plus d'un médicament est utilisé, laisser passer dix minutes au moins avant d'administrer le médicament suivant.

Veiller à ne pas toucher l'œil ou les structures avoisinantes avec l'extrémité du compte-gouttes, car cela pourrait blesser l'œil ou contaminer le compte-gouttes par des bactéries communes connues pour causer des infections oculaires. L'instillation dans l'œil d'une suspension 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.

SURDOSAGE

On ne dispose pas de données sur le surdosage par ingestion accidentelle ou délibérée d'AZOPT* chez l'humain.

En cas de surdose d'AZOPT*, adopter un traitement symptomatique de soutien. Il peut se produire un déséquilibre électrolytique, un état acidosique et des effets sur le système nerveux central. On doit surveiller les électrolytes sériques (en particulier le potassium) et le pH sanguin.

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, contacter le centre antipoison de la région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

AZOPT* est un inhibiteur de l'anhydrase carbonique formulé pour l'utilisation ophtalmique topique.

L'anhydrase carbonique (AC) est une enzyme présente dans de nombreux tissus de l'organisme, y compris l'œil. Elle catalyse la réaction réversible d'hydratation du bioxyde de carbone et de déshydratation de l'acide carbonique. Chez l'humain, l'AC comprend un certain nombre d'isoenzymes, dont la plus active est l'anhydrase carbonique II (AC-II), qui se trouve surtout dans les globules rouges (GR) du sang, mais aussi dans d'autres tissus. L'inhibition de l'AC dans les procès ciliaires de l'œil diminue la sécrétion d'humeur aqueuse, probablement en ralentissant la formation d'ions bicarbonate, ce qui a pour effet de réduire le transport de sodium et de liquide. Il en résulte une réduction de la pression intra-oculaire (PIO).

Après administration oculaire topique, la brinzolamide passe dans la circulation générale. En raison de sa forte affinité pour l'AC-II, la brinzolamide se distribue largement dans les GR et possède une demi-vie longue dans le sang entier (111 jours environ). Chez l'humain, il se forme un métabolite, la brinzolamide N-déséthylée, qui se lie lui aussi à l'AC et qui s'accumule dans les GR. Ce métabolite se lie surtout à l'anhydrase carbonique I (AC-I) en présence de brinzolamide. Dans le plasma, les concentrations de brinzolamide et de brinzolamide N-déséthylée sont faibles et généralement inférieures aux seuils de titrage (< 10 ng/mL). La liaison de la brinzolamide aux protéines plasmatiques n'est pas complète (60 % environ). La brinzolamide est éliminée surtout dans l'urine sous forme inchangée. La brinzolamide N-déséthylée se retrouve également dans l'urine, ainsi que de faibles concentrations (moins de 1 % de la dose) des métabolites N-déméthoxypropylé et O-déméthylé.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver AZOPT* entre 4°C et 30°C (36°F à 86°F). Refermer hermétiquement la bouteille après l'utilisation. Ranger la bouteille hors de la vue et de la portée des enfants.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

AZOPT* est fourni en suspension aqueuse stérile de brinzolamide, formulée pour la mise en suspension rapide et la sédimentation lente après agitation. Le pH est ajusté à 7,5 (plage : 6,5 à 8,5), de manière à correspondre au pH physiologique des larmes; le produit est formulé pour être iso-osmotique et optimiser le confort oculaire à l'instillation.

Chaque mL d'AZOPT* contient :

Ingrédient médicamenteux : 10 mg de brinzolamide (1 % p/v).

Agent de conservation : chlorure de benzalkonium 0,01 % p/v.

Ingrédients non médicamenteux : mannitol, carbopol 974P, tyloxapol, édétate disodique, chlorure de sodium, acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium (ajustement du pH) et eau purifiée.

AZOPT* est fourni en distributeur DROP-TAINER* en plastique naturel contenant 5 mL de suspension, avec compte-gouttes calibré.

La protection contre l'effraction est assurée par un dispositif de fermeture à jupe immobilisée par le revêtement de la bouteille, qui se sépare du bouchon à l'ouverture. Si, après avoir enlevé le bouchon, le collet indicateur d'effraction est détaché, l'enlever complètement avant d'utiliser le produit.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

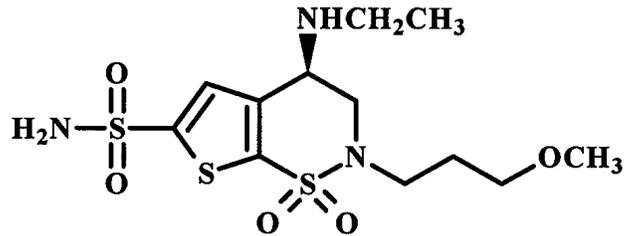
Substance médicamenteuse

Nom propre : Brinzolamide

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

Formule et masse moléculaires : $C_{12}H_{21}N_3O_5S_3$; 383,5

Formule structurelle :



Propriétés physico-chimiques : Poudre blanche; insoluble dans l'eau, légèrement soluble dans le méthanol et l'éthanol; point de fusion de 131° C environ

ÉTUDES CLINIQUES

AZOPT* administré deux ou trois fois par jour (bid ou tid) à des patients présentant un glaucome primitif à angle ouvert ou une hypertension oculaire a permis de réduire de manière importante la pression intra-oculaire (PIO), qu'il ait été utilisé en première intention ou en appoint à TIMOPTIC^{MD} 0,5% bid (solution ophtalmique de maléate de timolol).

Monothérapie : Utilisé en traitement de première intention au cours de deux études cliniques bien contrôlées de trois mois (N = 463 et 572 patients respectivement), la suspension AZOPT* a produit des réductions notables de la PIO en administration bid (3,4 mm Hg à 5,7 mm Hg) ou tid (4,1 mm Hg à 5,6 mm Hg). Ces réductions de la PIO étaient statistiquement équivalentes les unes aux autres et à celles (4,3 mm Hg à 5,9 mm Hg) obtenues avec TRUSOPT^{MD} (solution ophtalmique à 2% de chlorhydrate de dorzolamide) tid, utilisé durant ces études. Une analyse des répondants a montré que, chez 38 à 75 % des patients recevant la suspension AZOPT* bid et chez 48 à 80 % des patients recevant la suspension AZOPT* tid en première intention, la PIO avait diminué de 5 mm Hg ou plus ou était descendue à 21 mm Hg ou moins. À titre de comparaison, on a observé les mêmes réductions chez 45 à 80 % des patients recevant TRUSOPT^{MD} 2% tid.

Confort oculaire : Dans deux études bien contrôlées d'une semaine portant sur des patients (N = 109 et 104) présentant un glaucome à angle ouvert ou de l'hypertension oculaire, AZOPT* tid s'est montré plus confortable que TRUSOPT^{MD} 2% tid. Dans ces études, une proportion nettement plus élevée de patients traités par AZOPT* (71 à 81 %) que de patients traités par TRUSOPT^{MD} 2 % (17 à 20 %) n'ont ressenti **aucune gêne**.

Traitement d'appoint aux bêtabloquants : L'efficacité d'abaissement de la PIO et l'innocuité de la suspension AZOPT* tid administrée en appoint au timolol (bêtabloquant) ont été établies lors d'une étude clinique de trois mois portant sur 132 patients, lesquels présentaient une PIO initiale comprise entre 24 mm Hg et 36 mm Hg alors qu'ils utilisaient du timolol 0,5 %. Utilisé en appoint au timolol 0,5 % bid, AZOPT* a amené une réduction supplémentaire de la PIO petite, mais statistiquement significative, de 3,2 à 4,1 mm Hg pour le groupe timolol 0,5 % bid + AZOPT* 1 % tid, contre 1,0 à 2,6 mm Hg pour le groupe timolol 0,5 % seul (valeur $p < 0,05$).

À long terme : Lors d'une étude clinique multicentrique de longue durée, 379 patients présentant un glaucome primitif à angle ouvert ou une hypertension oculaire ont reçu de la brinzolamide bid ou tid pendant un minimum de 12 mois. Les deux fréquences d'administration, bid et tid, ont produit des réductions de la PIO significatives des points de vue clinique et statistique par rapport à la valeur initiale (3,2 à 3,9 mm Hg) à chaque visite. Ces réductions de la PIO étaient statistiquement équivalentes les unes aux autres et se sont maintenues pendant toute la période de traitement de 12 mois. Les événements adverses reliés au traitement montrent que la brinzolamide 1 % bid ou tid est sécuritaire et bien tolérée. Les événements oculaires indésirables reliés au traitement par la brinzolamide les plus fréquemment signalés étaient : vision floue momentanée (5,9 %) et gêne oculaire (4,3 %). Il n'y avait pas de changement cliniquement pertinent en hématologie, chimie du sang ou analyse d'urine. La brinzolamide bid ou tid n'a eu aucun effet indésirable sur la santé de la cornée, évaluée par un examen de l'endothélium cornéen au microscope spéculaire.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Mécanisme d'action

L'anhydrase carbonique (AC) est une enzyme présente dans de nombreux tissus de l'organisme, y compris l'œil. Elle catalyse la réaction réversible d'hydratation du bioxyde de carbone et de déshydratation de l'acide carbonique. Chez l'humain, l'AC comprend un certain nombre d'isoenzymes, dont la plus active est l'anhydrase carbonique II (AC-II), qu'on trouve surtout dans les globules rouges (GR) du sang, mais aussi dans d'autres tissus. 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 a pour effet de réduire le transport du sodium et du liquide. Il en résulte une diminution de la pression intra-oculaire (PIO).

AZOPT* contient de la brinzolamide, puissant inhibiteur de l'AC-II avec une CI_{50} *in vitro* de 3,2 nM et un K_i de 0,13 nM contre l'AC-II. On a aussi montré que la brinzolamide avait peu ou pas du tout d'affinité pour 34 récepteurs connus ni pour les cascades de seconds messagers, indiquant qu'il est très sélectif pour l'AC-II et qu'il devrait avoir un potentiel minimum pour

induire des effets secondaires non reliés à l'AC-I. À la suite de l'administration oculaire topique, la brinzolamide fait baisser la PIO élevée. Une PIO élevée est un facteur de risque majeur dans la pathogénèse des lésions du nerf optique et de la perte de champ visuel due au glaucome.

Pharmacocinétique/pharmacodynamie

Après administration topique oculaire, la brinzolamide passe dans la circulation générale. En raison de sa forte affinité pour l'AC-II, la brinzolamide se distribue largement dans les GR et possède une demi-vie longue dans le sang entier (111 jours environ). Chez l'humain, il se forme un métabolite, la brinzolamide N-déséthylée, qui se lie lui aussi à l'AC et qui s'accumule dans les GR. Ce métabolite se fixe surtout à l'anhydrase carbonique I (AC-I) en présence de brinzolamide. Dans le plasma, les concentrations de brinzolamide et de brinzolamide N-déséthylée sont faibles et généralement inférieures aux seuils de titrage (< 10 ng/mL). La liaison de la brinzolamide aux protéines plasmatiques n'est pas complète (60 % environ). La brinzolamide est éliminée surtout dans l'urine sous forme inchangée. La brinzolamide N-déséthylée se retrouve également dans l'urine, ainsi que de faibles concentrations des métabolites N-déméthoxypropylé et O-déméthylé.

Une étude de pharmacocinétique avec administration orale a été effectuée chez des volontaires en bonne santé recevant des capsules de 1 mg de brinzolamide deux fois par jour pendant un maximum de 32 semaines. Avec ce schéma, l'apport de médicament dans la circulation générale était supérieur à l'application topique oculaire d'AZOPT* trois fois par jour dans les deux yeux. Il en résultait la saturation générale de l'AC-II et l'atteinte d'un état stationnaire plus rapidement que l'administration topique. L'activité de l'AC des GR était mesurée pour évaluer le degré d'inhibition de l'AC générale. La brinzolamide saturait l'AC-II des GR dans les quatre semaines (concentration dans les GR de 20 µM, environ). La concentration de brinzolamide N-déséthylée augmentait dans les GR jusqu'à un état stationnaire en 20 à 28 semaines, atteignant une valeur comprise entre 6 µM et 30 µM. L'inhibition de l'activité de l'AC totale dans les GR à l'état stationnaire était de 70 à 75 % environ, inférieure à ce qui est nécessaire pour être préjudiciable à la fonction rénale ou à la respiration.

Lors d'une étude oculaire topique, on a administré AZOPT* deux ou trois fois par jour pendant un maximum de 18 mois à des patients souffrant d'un glaucome à angle ouvert ou d'une hypertension oculaire. La concentration à l'état stationnaire était atteinte chez la plupart des sujets dans les 6 à 9 mois. La concentration de brinzolamide dans les GR était similaire à celle obtenue lors de l'étude orale, tandis que celle du métabolite N-déséthylé était plus basse. L'activité de l'anhydrase carbonique était comprise entre 40 % et 70 % de la valeur pré-administration, indiquant un degré d'inhibition notablement plus faible que celui obtenu lors de l'étude orale et peu susceptible de causer des effets secondaires généraux.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

La DL₅₀ orale de la brinzolamide était estimée entre 1000 et 2000 mg/kg chez le rat.

Toxicité à long terme

Les études de doses répétées chez le rat et la souris montrent que la brinzolamide possède un profil de toxicité générale conforme à celui des autres inhibiteurs de l'anhydrase carbonique. Lors d'une étude chronique (de six mois) de la brinzolamide administrée par voie orale à des mâles et femelles de rats Fischer-344, on a observé une minéralisation rénale chez les femelles des groupes de doses moyenne et élevée de 3 et 8 mg/kg/jour (62 et 166 fois la dose ophtalmique recommandée chez l'humain). On a noté une néphropathie minimale à légère chez les femelles à la dose la plus élevée. Aucune des observations rénales et urinaires n'a été faite chez les rats recevant des doses orales équivalentes à 20 fois environ la dose ophtalmique recommandée chez l'humain. L'incidence accrue des observations rénales et urinaires chez les rats recevant des doses moyennes à élevées est un effet de classe des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique chez le rat. Les rats ont particulièrement tendance à développer une pathologie rénale en réaction à la présence de corps étrangers, de composés provoquant une cristallurie et de divers sels de sodium.

L'activité de l'anhydrase carbonique a été observée tant dans le cytoplasme qu'au voisinage des membranes plasmiques de l'endothélium cornéen. Lors d'une étude oculaire topique de douze mois chez des primates, l'administration continue d'AZOPT* ne s'est traduite par aucun effet significatif sur l'endothélium cornéen évalué par microscopie spéculaire.

Carcinogénicité

On ne dispose d'aucune donnée de carcinogénicité pour la brinzolamide.

Mutagénicité

Les tests suivants d'évaluation du potentiel mutagène étaient négatifs: 1) test des micronoyaux chez la souris *in vivo*; 2) essai *in vitro* de mutation génique sur des cellules de mammifères; 3) test des échanges de chromatides sœurs *in vivo*; et 4) test d'Ames sur souches d'*E. coli*.

Reproduction et tératologie

Lors d'études de la reproduction chez le rat, on n'a noté aucun effet indésirable sur la fertilité ni sur la capacité de reproduction des mâles et des femelles à des doses atteignant 18 mg/kg/jour (375 fois la dose ophtalmique recommandée chez l'humain).

Les études de toxicité de la brinzolamide pour le développement des lapins aux doses orales de 1, 3 et 6 mg/kg/jour (43, 129 et 258 fois la dose ophtalmique recommandée chez l'humain) ont montré une toxicité maternelle à 6 mg/kg/jour et une augmentation notable du nombre des variations fœtales, comme les os crâniens surnuméraires, nombre qui n'était que légèrement plus grand que la valeur historique aux doses de 1 et de 6 mg/kg. Chez le rat, la baisse statistiquement notable du poids corporel des fœtus à la dose orale de 18 mg/kg/jour durant la gestation était proportionnelle à la diminution du gain de poids chez la mère, sans effet statistiquement significatif sur le développement des organes ou des tissus. L'augmentation des cas de non-ossification des sternèbres, d'ossification réduite du crâne et de non-ossification de l'hyoïde à 6 mg/kg et à 18 mg/kg n'atteignait pas la signification statistique. On n'a noté aucune malformation liée au traitement. Après l'administration orale de brinzolamide marquée au C¹⁴ à des rates gravides, on a constaté que la radioactivité franchissait le placenta et était présente dans les tissus et le sang du fœtus.

Administration oculaire

On n'a noté aucun changement dans la pathologie oculaire, rénale ou urinaire chez des lapins recevant des instillations oculaires qid de brinzolamide de concentration maximale 4 % pendant six mois (88 fois la dose ophtalmique recommandée chez l'humain) ni chez des singes recevant des instillations oculaires tid de brinzolamide de concentration maximale 4 % pendant un an (66 fois environ la dose ophtalmique recommandée chez l'humain).

BIBLIOGRAPHIE

1. Maren, TH. Carbonic anhydrase: general perspectives and advances in glaucoma research. *Drug Development Res* 1987;10:255-276.
2. Stewart R, The Brinzolamide Comfort Study Group: The ocular comfort of tid-dosed brinzolamide 1.0% compared to tid-dosed dorzolamide 2.0% in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 38:s559, 1997.
3. Camras CB, The Brinzolamide Primary Therapy Study Group: A Triple-masked , primary therapy study of the efficacy and safety of bid and tid-dosed brinzolamide 1% compared to tid-dosed dorzolamide 2% and bid-dosed timolol 0.5%. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 38:S560, 1997.
4. Dean T, May, J, Chen HH, Kyba E, McLaughlin M, DeSantis L: Brinzolamide (AL 4862) suspension is a new topically active carbonic anhydrase inhibitor in the Dutch-belted rabbit and cynomolgus monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 38:S813, 1997.
5. Lewis H. Silver, Ph.D. and the Brinzolamide Primary Therapy Study Group: Clinical efficacy and safety of brinzolamide (AZOPT™), a new topical carbonic anhydrase inhibitor for patients with open-angle glaucoma and ocular hypertension. Submitted to *American Journal of Ophthalmology*, 1997.
6. Silver, L.H., W. Martin, K.Hull, F.D. Turner. An assessment of corneal health following long-term therapy with brinzolamide (AZOPT™) a new topical carbonic anhydrase inhibitor in patients with glaucoma and ocular hypertension. Résumé présenté au congrès de l'ARVO 1998.
7. March, W.F., L.H. Silver, The Brinzolamide Long-Term Study Therapy Group. The long-term safety and efficacy of brinzolamide (AZOPT™), a new topical carbonic anhydrase inhibitor, as primary therapy in patients with open angle glaucoma and ocular hypertension. Résumé présenté au congrès de l'ARVO 1998.
8. McCarty, G.R., D. Dahlin, M. Curtis, A. Laurent. A double-masked parallel group, placebo-controlled, multiple-dose pharmacokinetic study of brinzolamide following oral administration in normal volunteers. Résumé présenté au congrès de l'ARVO 1998.

À LIRE POUR UTILISER EFFICACEMENT LE MÉDICAMENT EN TOUTE SÉCURITÉ RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LES PATIENTS

PrAZOPT* Suspension ophtalmique de brinzolamide

Lisez attentivement la notice avant de commencer à utiliser AZOPT* et à chaque renouvellement d'ordonnance. Cette notice est un résumé, qui ne contient pas tous les renseignements sur le médicament. Discutez de votre état médical et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il a de nouveaux renseignements au sujet d'AZOPT*.

Raisons d'utiliser AZOPT*

AZOPT* est utilisé pour traiter une pression intra-oculaire élevée chez l'adulte atteint d'hypertension oculaire ou de glaucome à angle ouvert. Si cette pression élevée n'est pas réduite, elle pourrait finir par endommager les yeux.

Effets d'AZOPT*

Pression oculaire élevée. Le globe oculaire contient un liquide aqueux transparent qui irrigue l'intérieur de l'œil. Ce liquide est constamment drainé de l'œil et remplacé. Si l'œil se remplit plus vite qu'il ne se vide, la pression interne augmente. Si la pression devient trop élevée, elle peut altérer votre vue.

AZOPT* contient de la brinzolamide, un inhibiteur de l'anhydrase carbonique. Il agit en réduisant la production de liquide, ce qui abaisse la pression dans l'œil.

Ingrédients d'AZOPT*

Ingrédients médicinaux : brinzolamide à 0,1 % p/v

Ingrédients non médicinaux : chlorure de benzalkonium, comme agent de conservation, carbomère 974P, édétate disodique, mannitol, chlorure de sodium, tyloxapol et eau purifiée. De très petites quantités d'acide chlorhydrique ou d'hydroxyde de sodium sont ajoutées pour maintenir un pH équilibré.

AZOPT* est offert sous les formes posologiques suivantes :

Liquide (gouttes oculaires) fourni en bouteilles plastique de 5 mL.

Circonstances où AZOPT* ne doit pas être utilisé :

- Vous êtes allergique (*hypersensible*) à la brinzolamide ou à tout autre ingrédient d'AZOPT* (voir **Ingrédients d'AZOPT***).
- Vous êtes allergique à un groupe de médicaments appelés sulfamides (utilisés pour traiter le diabète et les infections).
- Vous souffrez de graves troubles rénaux.
- Votre sang est trop acide (trouble appelé acidose hyperchlorémique).

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser AZOPT*, pour réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer une bonne utilisation du médicament. Discutez avec lui de votre état de santé ou de tout problème que vous pourriez avoir, en particulier si vous :

- avez des problèmes rénaux légers à modérés.
- avez des problèmes hépatiques.
- souffrez de sécheresse oculaire ou avez des problèmes de cornée.
- avez un type de glaucome appelé glaucome aigu par fermeture de l'angle.
- prenez d'autres inhibiteurs de l'anhydrase carbonique.
- êtes ou pourriez être enceinte ou prévoyez de concevoir.
- allaitez ou prévoyez de le faire.

Autres mises en garde à connaître :

AZOPT* ne devrait pas être utilisé par des personnes de moins de 18 ans..

Si vous portez des lentilles cornéennes : AZOPT* contient du chlorure de benzalkonium comme agent de conservation. Ce produit pourrait tacher les lentilles cornéennes souples. N'utilisez pas AZOPT* quand vous portez vos lentilles cornéennes. Si vous portez des lentilles cornéennes, enlevez -les avant d'instiller AZOPT* et attendez 15 minutes au moins après l'instillation pour les remettre.

Conduite d'un véhicule ou utilisation de machines : Votre vision peut devenir momentanément floue après l'instillation d'AZOPT*. Attendez qu'elle soit redevenue normale avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits médicinaux que vous prenez : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits alternatifs.

Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été effectuée avec AZOPT*.

Les médicaments suivants peuvent interagir avec AZOPT* :

- Les autres inhibiteurs de l'anhydrase carbonique.
- Les antiviraux, les antifongiques et les antibiotiques, comme le kétoconazole, l'itraconazole, le clotrimazole, le ritonavir et la troléandomycine.
- Les salicylates, comme l'acide acétylsalicylique.

Utilisation d'AZOPT* :

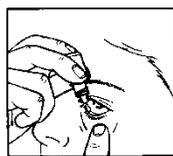
Vous devez toujours utiliser AZOPT* exactement comme votre médecin vous l'a prescrit.

Dose usuelle pour les adultes :

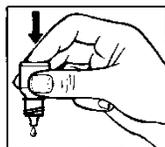
1 goutte dans l'œil ou dans les deux yeux deux fois par jour.

Au besoin après 4 semaines, la posologie peut être augmentée à 1 goutte dans l'œil ou dans les deux yeux 3 fois par jour.

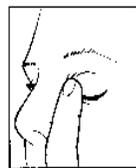
Méthode d'administration :



1



2



3

- Prenez la bouteille d'AZOPT* et un miroir (au besoin).
- Lavez-vous les mains.
- Agitez bien la bouteille avant l'utilisation.
- Dévissez le bouchon. Si le collet anti-effraction est détaché après avoir enlevé le bouchon, enlevez-le complètement avant d'utiliser AZOPT*.
- 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)..
- Approchez l'extrémité du compte-gouttes de l'œil. Placez-vous devant le miroir au besoin.
- Veillez à ce que le compte-gouttes ne touche pas l'œil, la paupière, les zones avoisinantes de l'œil ni aucune autre surface, pour ne pas contaminer le compte-gouttes et causer une infection oculaire ou endommager les yeux.
- Appuyez doucement sur le fond de la bouteille pour libérer une goutte d'AZOPT* à la fois (image 2). Ne serrez pas la bouteille : elle est conçue pour qu'une légère pression sur le fond libère une goutte.
- Après avoir administré AZOPT*, appuyez un doigt dans le coin de l'œil du côté du nez pendant 2 minutes (image 3). Cela permet d'empêcher qu'AZOPT* pénètre dans le reste du corps.
- Si la goutte tombe à côté, essuyez-la et recommencez.
- Si vous instillez des gouttes dans les deux yeux, recommencez pour l'autre œil.
- Rebouchez la bouteille hermétiquement après l'utilisation.

Si vous devez vous administrer d'autres gouttes oculaires, attendez 10 minutes au moins entre AZOPT* et les autres gouttes

Surdosage :

Si vous vous administrez plus d'AZOPT* que vous devriez, rincez-vous les yeux à l'eau tiède. Ne mettez plus de goutte jusqu'au moment de la dose programmée suivante.

Si vous pensez vous être administré une quantité excessive d'AZOPT*, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences de l'hôpital ou le centre régional antipoison, même en l'absence de symptôme.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié de vous administrer AZOPT*, prenez une seule goutte dès que vous vous apercevez de l'oubli. Ne faites rien si le moment de la dose programmée suivante est proche. Ne doublez pas la dose pour « compenser » l'oubli.

Effets secondaires possibles d'AZOPT*

Cette liste des effets secondaires possibles d'AZOPT* n'est pas exhaustive. Si vous remarquez des effets secondaires ne se trouvant pas dans la liste :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la section **Mises en garde et précautions** du présent document.

Effets secondaires oculaires les plus fréquents :

- Vision floue.
- Gêne oculaire.
- Sensation de corps étranger dans l'œil.
- Sécheresse oculaire.
- Yeux rouges.
- Douleur oculaire.
- Maux de tête.
- Mauvais goût dans la bouche.

Effets secondaires oculaires moins fréquents :

- Vision anormale ou réduite.
- Démangeaison des paupières.
- Écoulement oculaire.
- Fatigue.
- Encroûtement des paupières.
- Production accrue de larmes.
- Lésions à la surface de l'œil. (cornée)
- Sensation collante.
- Allergie.
- Vision double.
- Engourdissement.
- Gonflement.
- Sensibilité à la lumière.
- Éclairs lumineux.

Autres effets moins fréquents dans le reste du corps :

- Sécheresse de la bouche.
- Indigestion.
- Nausées.
- Étourdissements.
- Sensation de picotement.
- Dépression.

- Toux.
- Respiration difficile.
- Mal de gorge ou irritation de la gorge.
- Nez qui démange ou qui coule.
- Chute de cheveux.
- Rougeur ou démangeaison de la peau, éruption cutanée ou urticaire.
- Rythme cardiaque irrégulier »
- Tintement d'oreilles.
- Dérangement d'estomac.
- Diarrhée.
- Manque d'énergie, sensation de fatigue.
- Sensation d'agitation ou irritabilité »
- Perte de mémoire.
- Somnolence ou insomnie.
- Congestion nasale ou des sinus.
- Sécheresse du nez.
- Perte d'appétit.
- Douleur articulaire.
- Engourdissement.
- Baisse de la pression artérielle.

Effets secondaires graves, leur fréquence et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Parlez-en à votre professionnel de la santé		Arrêter le médicament et demandez immédiatement l'aide d'un médecin
	Seulement s'ils sont sévères	Dans tous les cas	
<u>INCONNU</u> Cardiopathie (angor) : sensation de douleur et/ou de pression thoracique			✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire insupportable non listé ci-dessus ou qui empire au point de vous gêner dans vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

La déclaration de tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada peut contribuer à améliorer l'utilisation sécuritaire des produits de santé par les Canadiens. Votre déclaration peut permettre d'identifier d'autres effets secondaires et de changer les renseignements relatifs à l'innocuité du produit.

Il y a 3 façons de déclarer un effet secondaire :

- En ligne sur le site de [MedEffet](#)
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste à : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice d'adresse 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies et le formulaire sont disponibles sur le site de [MedEffet](#)

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

Conservation :

Conserver le produit entre 4 et 30° C. Refermez hermétiquement la bouteille après l'utilisation.

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

Pour obtenir plus de renseignements sur AZOPT* :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé
- Vous pouvez trouver la monographie complète du produit, qui est rédigée à l'intention des professionnels de la santé et qui contient les renseignements sur le médicament pour les patients, au [site Web de Santé Canada](#), au site Web du fabricant www.novartis.ca ou en composant le numéro 1-800-363-8883.

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

Dernière révision : 15 février 2017