

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **AZARGA^{MD}**

Suspension ophtalmique de brinzolamide et de timolol
1,0 % p/v / 0,5 % p/v (sous forme de maléate de timolol)

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

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

Date de révision :
20 avril 2018

N° de contrôle de soumission : 212645

AZARGA, AZOPT et DROP-TAINER sont des marques déposées.

*Toutes les marques de commerce et marques déposées sont la propriété de leurs propriétaires.
respectifs

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGES CLINIQUES	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	14
SURDOSAGE	15
MÉCANISME D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	15
CONSERVATION ET STABILITÉ	18
INSTRUCTIONS SPÉCIALES DE MANIPULATION	18
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	18
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	20
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	20
ÉTUDES CLINIQUES	21
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	24
MICROBIOLOGIE	26
TOXICOLOGIE	26
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	33

Pr **AZARGA^{MD}**

Suspension ophtalmique de brinzolamide et de timolol
1,0 % p/v et 0,5 % p/v (sous forme de maléate de timolol)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/concentration	Liste complète d'ingrédients non médicinaux
Ophtalmique (topique)	Suspension / brinzolamide 1,0 % p/v et timolol 0,5 % p/v (sous forme de maléate de timolol)	Chlorure de benzalkonium comme agent de conservation. Carbomère 974P, chlorure de sodium, eau purifiée, édétate disodique, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique (pour ajuster le pH), mannitol et tyloxapol.

INDICATIONS ET USAGES CLINIQUES

La suspension ophtalmique AZARGA^{MD} (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.

Personnes âgées (> 65 ans) :

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

Enfants et adolescents (< 18 ans) :

AZARGA est déconseillé chez les enfants et les adolescents. L'innocuité et l'efficacité d'AZARGA n'ont pas été établies chez ces patients.

CONTRE-INDICATIONS

AZARGA 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 Formes posologiques, composition et conditionnement 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.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Effets généraux

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.

Timolol

En raison de la composante bêta-adrénergique (timolol), on peut observer les mêmes types de réactions indésirables cardio-vasculaires 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.

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 présentant 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.

Effets cardiovasculaires

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.

Effets hépatiques

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.

Effets sur le système 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.

Effets neurologiques

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.

Effets oculaires

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 ulcéraire 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.

Facteurs périopératoires

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.

Effets rénaux

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.

Effets respiratoires

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.

Effets sur la fonction sexuelle /la reproduction

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.

Populations particulières

Femmes enceintes :

AZARGA est déconseillé chez les femmes enceintes ou chez les femmes en âge de 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 élevé 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 sternèbres 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 liée au traitement. Après l'administration orale de brinzolamide marqué au C¹⁴ 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.

Femmes allaitantes :

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.

Enfants et adolescents (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité d'AZARGA n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents.

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.

Surveillance et tests de laboratoire

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

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Aperçu des réactions indésirables

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

Réactions indésirables durant les études cliniques

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

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

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

Termes privilégiés du MedDRA (Version 10,0)	AZARGA N = 501 (%)	COSOPT* N = 264 (%)	AZOPT N = 203 (%)	Timolol N = 236 (%)
Troubles oculaires				
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 %
Troubles du système nerveux				
Dysgueusie	2 %	2 %	5 %	0 %

Réactions indésirables moins fréquentes ($< 1\%$) durant les 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 :** tinnitus, 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 :** aguesie, amnésie, étourdissements, maux de tête, hypoesthésie, trouble moteur, trouble de mémoire, paresthésie, somnolence, tremblements. **Troubles psychiatriques :** apathie, trouble de l'humeur, dépression, diminution de la libido, nervosité, cauchemars. **Troubles rénaux et urinaires :** pollakiurie, douleurs rénales. **Troubles de l'appareil reproducteur et du sein :** dysérection. **Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :** asthme, hyperactivité bronchique, dyspnée, épistaxis, congestion nasale, sécheresse nasale, sécrétions rétronasales, éternuements, irritation de la gorge, congestion des voies respiratoires supérieures. **Troubles de la peau et du tissu sous-cutané :** alopecie, dermatite, érythème, prurit généralisé, éruption cutanée, éruption maculo-papuleuse, tiraillements cutanés, urticaire. **Troubles vasculaires :** augmentation de la pression artérielle, hypertension

Timolol 0,5 %

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

Observations cliniques d'anomalies hématologiques et chimiques

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

Réactions indésirables après la commercialisation

Voici les réactions indésirables dues aux composantes individuelles 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 :** 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, thrombocytopenie. **Troubles cardiaques :** trouble cardiaque, extrasystoles supraventriculaires. **Troubles congénitaux et familiaux/génétiques :** anomalie congénitale. **Troubles de l'oreille et du labyrinthe :** douleurs d'oreille. **Troubles oculaires :** 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 ophthalmique, 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, œdème du visage, 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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

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.

Interactions avec d'autres médicaments

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.

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

L'utilisation concomitante de salicylates (p. ex., acide acétylsalicylique) et d'AZARGA 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 %. Par contre, 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'AZARGA est déconseillée. 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.

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

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

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

La mydriase résultant de l'utilisation concomitante de bêtabloquants ophtalmiques et d'adrénaline (c.-à-d., épinéphrine) a été signalée occasionnellement.

Interactions avec des aliments

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

Interactions avec des produits à base d'herbes médicinales

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

Interactions avec les tests de laboratoire

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Paramètres d'administration

Pour remplacer un antiglaucome ophtalmique par 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.

Dose recommandée et ajustement de la dose

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.

Dose oubliée

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

Administration

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

On recommande l'occlusion rhinolacrymale ou 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.

SURDOSAGE

Si on soupçonne un surdosage, contacter le centre antipoison de la région.

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.

MÉCANISME D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

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

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

Pharmacodynamique

AZARGA instillé dans l'œil agit en réduisant la pression intra-oculaire, qu'elle soit élevée ou normale, avec ou sans glaucome. La pression intra-oculaire élevée est un facteur de risque majeur dans la pathogenèse de la perte de champ visuel du glaucome. Plus la pression intra-

oculaire est élevée, plus la probabilité de perte de champ visuel et de lésion du nerf optique dues au glaucome est grande. L'étude AGIS (*Advanced Glaucoma Intervention Study*) (1) a établi que la pression intra-oculaire élevée était un facteur de risque certain de perte de champ visuel due au glaucome. Les yeux dont la pression intra-oculaire était inférieure à 18 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 AZARGA administré deux fois par jour était compris entre 7 et 9 mm Hg (2).

Lors d'une étude clinique contrôlée de six mois, portant sur des patients présentant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire et dont la PIO moyenne de base était comprise entre 25 et 27 mm Hg, l'effet d'abaissement de la PIO moyenne de base par AZARGA administré 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 (3).

Lors de deux études cliniques contrôlées, la gêne oculaire à l'instillation d'AZARGA était notablement plus faible que la gêne signalée à l'instillation de COSOPT* (2,4).

Pharmacocinétique

Tableau 2 : Concentrations de brinzolamide et de N-déséthyl brinzolamide dans les globules rouges à l'état d'équilibre chez des sujets en bonne santé après l'administration d'AZARGA

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

Tableau 3 : Concentrations de timolol à l'état d'équilibre chez des sujets en bonne santé après l'administration de la suspension AZARGA

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	ASC 0-12 (ng.h/mL)	t _{1/2} (h)
timolol	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 en n'augmente pas de manière proportionnelle à la dose à l'état d'équilibre.

Absorption :

Après l'administration topique oculaire de la suspension AZARGA, 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 d'AZARGA.

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-déséthyl-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-déséthyl-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.

Excrétion :

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

Populations particulières et affections

Enfants : AZARGA n'a pas été évalué 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 d'AZARGA, l'analyse des résultats en fonction du sexe n'a décelé aucune différence cliniquement pertinente dans l'exposition générale à la brinzolamide, à la N-déséthyl brinzolamide ou au timolol.

Race : On n'envisage aucune différence d'efficacité ou d'innocuité d'AZARGA en fonction de l'ethnicité.

Insuffisance hépatique : AZARGA n'a pas été étudié chez les patients présentant une maladie hépatique.

Insuffisance rénale : AZARGA est contre-indiqué chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale sévère ($CrCl < 30$ mL/min) ou acidose hyperchlorémique. AZARGA n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale.

CONSERVATION ET STABILITÉ

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

INSTRUCTIONS SPÉCIALES DE MANIPULATION

Aucune.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

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, chlorure de sodium, eau purifiée, édétate disodique, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique (pour ajuster le pH), mannitol 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.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

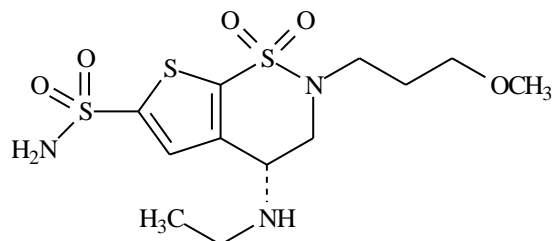
Ingrédient actif

Dénomination commune : brinzolamide

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

Formule et masse moléculaires : C₁₂H₂₁N₃O₅S₃; 383,51

Formule développée :



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

Ingrédient actif

Dénomination commune : maléate de timolol

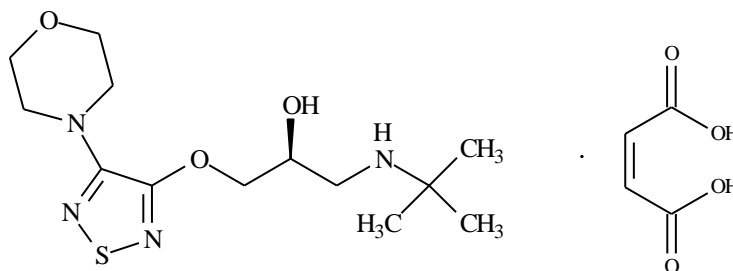
Nom chimique : (-)-1-(*tert*-butylamino)-3-[(4-morpholino-1,2,5-thiadiazol-3-yl)oxy]-2-propanol, maléate (1:1) (sous forme de sel)

Formule moléculaire : C₁₃H₂₄N₄O₃S • C₄H₄O₄

Masse moléculaire du maléate de timolol : 432,49

Masse moléculaire du timolol : 316,42

Formule structurelle :



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

ÉTUDES CLINIQUES

Données démographiques et conception des études

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

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

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

Résultats des études

Trois études cliniques ont été menées pour évaluer l'innocuité et l'efficacité 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 ≥ 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 5 : 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	
AZARGA								
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	
Timolol								
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	
Différence	0,7	0,3	-1,2	-1,3	-1,0	-1,6	-1,1	
Valeur P	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 6 : 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
AZARGA										
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
AZOPT										
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
Timolol										
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 7 : 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 piqure 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 piqure 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*.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

La brinzolamide est un inhibiteur de l'anhydrase carbonique (IAC) ayant une forte affinité pour l'anhydrase carbonique humaine II (et une puissante activité inhibitrice), avec un K_i de 0,13 nM et une CI_{50} de 3,2 nM. L'anhydrase carbonique est une enzyme que l'on retrouve dans de

nombreux tissus de l'organisme, l'œil compris. Elle catalyse la réaction réversible d'hydratation du bioxyde de carbone et de déshydratation de l'acide carbonique. L'inhibition de l'anhydrase carbonique dans les procès ciliaires de l'œil diminue la sécrétion d'humeur aqueuse, probablement en ralentissant la formation des ions bicarbonate, ce qui réduit le transport du sodium et les liquides. Il en résulte une baisse de la pression intra-oculaire (PIO).

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

Pharmacodynamie chez l'humain

Les ingrédients 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. AZARGA produit 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.

Pharmacodynamie chez l'animal

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 (5, 6).

Pharmacocinétique humaine

Études *in vitro*

Aucune étude *in vitro* n'a été menée avec AZARGA chez l'humain.

Études *in vivo*

Après l'administration topique oculaire deux fois par jour d'AZARGA chez des sujets en bonne santé pendant 13 semaines (faisant suite à une phase orale de deux semaines d'administration de 1 mg de brinzolamide administré deux fois par jour pour réduire le temps d'atteinte de l'état d'équilibre), la concentration moyenne dans le sang entier (globules rouges) de la brinzolamide atteignait $18,8 \pm 3,29 \mu\text{M}$, $18,1 \pm 2,68 \mu\text{M}$ et $18,4 \pm 3,01 \mu\text{M}$ respectivement lors des semaines 4, 10 et 15 de l'étude, montrant que la concentration de brinzolamide dans les globules rouges à l'état d'équilibre était stable (saturation d'AC-II dans les globules rouges $\sim 20 \mu\text{M}$). La concentration moyenne dans les globules rouges du métabolite actif de la brinzolamide (N-déséthyl brinzolamide) augmentait graduellement durant l'étude pour atteindre une valeur moyenne de $1,57 \pm 1,13 \mu\text{M}$ à la semaine 15. Les $\text{ASC}_{\text{jours } 15 \text{ à } 107}$ pour la brinzolamide et pour la N-déséthyl brinzolamide étaient de $1681 \pm 225 \mu\text{M}\cdot\text{jour}$ et de $118 \pm 61,8 \mu\text{M}\cdot\text{jour}$, respectivement.

Après l'administration 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 d'AZARGA 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.

MICROBIOLOGIE

Ne s'applique pas.

TOXICOLOGIE

Études de doses uniques

Association brinzolamide/timolol

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

Brinzolamide

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

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

Timolol

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

Administration topique oculaire de doses répétées

Association brinzolamide/timolol

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

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

Durée/espèce/souche	Nombre d'animaux	Dose et fréquence	Doses de brinzolamide/timolol (mg/mL)	Résultats/observations
2 semaines/lapin/lapin blanc de N.-Z.	4/sexe/groupe	1 goutte 2 fois/jour, OU	CNT, 0/0 (véhicule), <u>20/5</u>	Légère augmentation de l'épaisseur de la cornée dans les groupes traités
3/6 mois/lapin/lapin blanc de N.-Z.	10 (4 ^a)/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 ^c (véhicule) ^c , 10/5 ^b , <u>20/5^c</u>	Aucun changement relié au produit étudié

^a sacrifiés à 3 mois
^b administration 2 fois/jour pour un groupe, 3 fois/jour pour un autre
^c administration 3 fois/jour
CNT = contrôle non traité; OU = les deux yeux
La dose sans effet nocif observé (DSENO) est soulignée.

Brinzolamide

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

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

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

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

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

Timolol

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

Administration de doses répétées par voie générale

Association brinzolamide/timolol

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

Brinzolamide

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

Timolol

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

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

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

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

Génotoxicité :

Brinzolamide

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

Timolol

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

Carcinogénicité :

Brinzolamide

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

Timolol

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

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

Reproduction et croissance :

Brinzolamide

Administrée par voie orale, la brinzolamide n'a eu aucun effet sur la fertilité des mâles et femelles. La brinzolamide augmentait l'incidence d'absence d'ossification des sternèbres ou des hyoïdes et une ossification réduite du crâne chez le rat à la dose orale quotidienne de 18 mg/kg/jour. La réduction de l'ossification ne dépendait pas de la dose. Chez le lapin, on n'a observé aucune malformation et l'ossification semble n'avoir pas été affectée. Lors d'une étude sur les effets péri- et postnataux, le poids corporel des petits F₁ était notablement réduit, par rapport aux témoins, durant toute la période de lactation, à la dose quotidienne de 15 mg/kg/jour. Ces effets étaient comparables à ceux observés avec d'autres médicaments de la même classe (8, 9, 10).

Timolol

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

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

Autres études :

Brinzolamide

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

Timolol

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

RÉFÉRENCES

1. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS) Investigators. The advanced glaucoma intervention study: 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *Amer J Ophthalmol* 2000; 130: 429-440.
2. Manni G, Denis P, Chew P, Sharpe E, Orengo-Nania S, Coote M, Laganovska G, Volkson L, Zeyen T, Filatori I, James J, Aung T. The safety and efficacy of brinzolamide 1%/timolol 0.5% fixed combination vs dorzolamide 2%/timolol 0.5% in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *J Glaucoma* 2009;18:293–300.
3. Kaback M, Scoper SV, Arzeno G, James JE, Hua SY, Salem C, Dickerson JE, Landry TA, Bergamini MVW. Brinzolamide 1%/Timolol 0.5% Study Group. Intraocular pressure-lowering efficacy of brinzolamide 1%/timolol 0.5% fixed combination compared with brinzolamide 1% and timolol 0.5%. *Ophthalmology* 2008;115:1728–1734.
4. Vold SD, Evans RM, Stewart RH, Walters T, Mallick S, Azarga Comfort Study Group. A one-week comfort study of bid dosed brinzolamide 1% /timolol 0.5% ophthalmic suspension fixed combination compared to bid dosed dorzolamide 2%/timolol 0.5% ophthalmic solution in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *J Ocular Pharmacol Ther* 2008;24:601-605.
5. Clineschmidt CM, Williams RD, Snyder E, Adamson IA. A randomized trial in patients inadequately controlled with timolol alone comparing the dorzolamide-timolol combination to monotherapy with timolol or dorzolamide. Dorzolamide-Timolol Combination Study Group *Ophthalmology* 1998; 105(10): 1952-1959.
6. Boyle JE, Ghosh K, Gieser DK, Adamson IA. A randomized trial comparing the dorzolamide-timolol combination given twice daily to monotherapy with timolol and dorzolamide. *Ophthalmology* 1999; 106(12 Suppl): 10-16.
7. BLOCADREN® Tablets. Review and Evaluation of Pharmacology and Toxicology Data NDA 18- 017, United States Food and Drug Administration, January 7, 1982.
8. Nakatsuka T, Komatsu T, Fujii T. Axial skeletal malformations induced by acetazolamide in rabbits. *Teratology* 1992; 45(6):629-636.
9. Scott WJ, Jr., Lane PD, Randall JL, Schreiner CM. Malformations in nonlimb structures induced by acetazolamide and other inhibitors of carbonic anhydrase. *Ann N Y Acad Sci* 1984; 429:447-456.
10. Wilson JG, Maren TH, Takano K, Ellison A. Teratogenic action of carbonic anhydrase inhibitors in the rat. *Teratology* 1968; 1(1):51-60.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr AZARGA^{MD}
suspension ophtalmique
de brinzolamide et de timolol

La présente notice est la troisième partie de la monographie de produit en trois parties publiée lorsque la suspension AZARGA^{MD} a été approuvée pour la vente au Canada. Elle est destinée spécifiquement aux consommateurs. C'est un résumé qui ne donne pas tous les détails sur la suspension AZARGA. Si vous avez des questions sur ce médicament, veuillez les poser à votre médecin ou au pharmacien.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT

Utilisation prévue du médicament :

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

Action du médicament :

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

Quand ne pas l'utiliser :

N'utilisez pas ce médicament si :

- vous êtes allergique à la brinzolamide, au timolol ou à d'autres ingrédients de la suspension AZARGA (voir la liste des principaux ingrédients non médicinaux).
- vous êtes allergique à des médicaments appelés sulfamides ou sulfonamides (médicaments utilisés pour traiter le diabète et les infections).
- vous êtes allergique aux bêtabloquants (médicaments utilisés pour traiter les cardiopathies et l'hypotension).
- vous souffrez de problèmes respiratoires comme l'asthme, la bronchite, une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou d'autres types de problème respiratoire.
- vous avez des problèmes cardiaques, comme un pouls lent, une insuffisance cardiaque ou des troubles du rythme cardiaque.
- votre sang est trop acide (affection appelée acidose hyperchlorémique).
- vous avez des problèmes rénaux sévères.

Ingrédients médicinaux du médicament :

Les ingrédients médicinaux sont la brinzolamide et le maléate de timolol. Un mL de suspension contient 10 mg de brinzolamide et

5 mg de timolol (sous forme de maléate de timolol).

Principaux ingrédients non médicinaux :

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

Formes posologiques :

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT d'utiliser la suspension AZARGA, consultez votre médecin ou le pharmacien si vous avez ou avez eu :

- de l'angor (douleurs thoraciques), une maladie cardiaque (exemple de symptômes : douleur ou serrement thoracique, essoufflement ou suffocation), des problèmes circulatoires ou une pression artérielle basse. La suspension AZARGA peut accentuer ces problèmes.
- du diabète. La suspension AZARGA peut masquer les symptômes d'hypoglycémie (insuffisance de sucres sanguins) comme les tremblements et les étourdissements, de sorte que vous devez l'utiliser avec précaution.
- des problèmes hépatiques.
- des problèmes thyroïdiens.
- des problèmes de cornée ou de glaucome.
- une faiblesse musculaire chronique (affection appelée myasthénie grave).
- des antécédents de réactions allergiques sévères ou une tendance à avoir des réactions allergiques sévères.

AVANT de prendre la suspension AZARGA, dites à votre médecin si vous prenez ou prévoyez de prendre d'autres inhibiteurs de l'anhydrase carbonique ou d'autres bêtabloquants. Ne prenez pas la suspension AZARGA en même temps qu'un autre inhibiteur de l'anhydrase carbonique ou qu'un autre bêtabloquant.

Parlez immédiatement à votre médecin 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.

Grossesse ou allaitement

Si vous êtes enceinte ou envisagez de concevoir, si vous allaitez ou envisagez d'allaiter, parlez-en à votre médecin avant d'utiliser la suspension AZARGA. N'utilisez pas la suspension AZARGA si vous êtes enceinte, sauf indication contraire de votre médecin. AZARGA est déconseillé pour les femmes enceintes.

Chirurgie

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

Conduite automobile et utilisation de machine

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.

Si vous portez des lentilles cornéennes

La suspension AZARGA contient un agent de conservation (chlorure de benzalkonium) qui peut décolorer les lentilles cornéennes souples et irriter les yeux. Ne portez pas vos lentilles cornéennes quand vous utilisez la suspension AZARGA. Attendez 15 minutes après l'instillation de la suspension AZARGA avant de remettre vos lentilles cornéennes.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Vous devez signaler à votre médecin tous les médicaments, y compris les gouttes oculaires, que vous utilisez ou prévoyez d'utiliser, sans oublier ceux que vous avez achetés sans ordonnance.

Médicaments qui peuvent interagir avec la suspension AZARGA :

- les médicaments pour le cœur et antihypertenseurs comme les bêtabloquants, les inhibiteurs calciques, la digitaline, la guanéthidine, l'amiodarone et autres bêtabloquants.
- la quinidine (traitement de certaines affections cardiaques et du paludisme).
- la cimétidine (traitement des ulcères et du reflux acide).
- les antiviraux, antifongiques et antibiotiques comme le kétoconazole, l'itraconazole, le clotrimazole, le ritonavir et troléandomycine.
- les salicylates comme l'acide acétylsalicylique (AAS).
- les antidépresseurs comme la fluoxétine, la paroxétine.
- l'adrénaline (épinéphrine).
- les médicaments de la classe des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique.

UTILISATION CORRECTE DE CE MÉDICAMENT

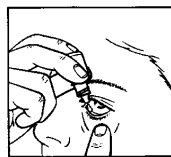
Utilisez toujours la suspension AZARGA en vous conformant strictement aux instructions de votre médecin.

Dose usuelle pour les adultes :

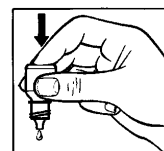
Une goutte dans l'œil ou les yeux, deux fois par jour, le matin et le soir.

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

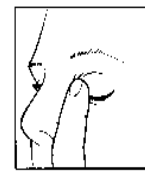
Mode d'emploi :



1



2



3

- Prenez la bouteille de suspension AZARGA et un miroir.
- Lavez-vous les mains.
- Agitez vigoureusement 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 léser les 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.
- Terminez la bouteille avant d'en ouvrir une autre.

N'utilisez pas la suspension 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.

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

Oubli d'une dose :

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

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

EFFETS SECONDAIRES ET CE QU'IL FAUT FAIRE

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

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

Les effets secondaires les plus fréquents dans l'œil sont : vision trouble, irritation de l'œil, douleur et sensation anormale dans l'œil. Un mauvais goût est l'effet secondaire le plus fréquent dans les autres parties de l'organisme.

Parmi les effets secondaires moins fréquents dans l'oeil, citons : rougeur de l'œil, diminution de la pression dans l'œil, démangeaison oculaire, inflammation de la surface oculaire avec lésions superficielles, sécheresse oculaire, écoulement des yeux, conjonctivite allergique (allergie oculaire), trouble cornéen (problèmes de cornée : lésions, inflammation et gonflement), anomalie de la paupière, irritation, démangeaisons, rougeur, douleur, gonflement ou formation d'une croûte, augmentation de la production lacrymale, inflammation à l'intérieur de l'œil, sensibilité à la lumière, fatigue oculaire et coloration de la cornée.

On observe des effets secondaires moins fréquents dans d'autres parties de l'organisme : douleur abdominale, diminution de la pression artérielle, augmentation anormale de la fréquence cardiaque, sang dans les urines, faiblesse, maladie pulmonaire chronique, toux, bronchospasme, (resserrement des voies aériennes rendant la respiration difficile), asthme, difficulté à dormir, trouble pileux, diminution du nombre de globules blancs, écoulement nasal, inflammation de la peau, rougeur ou démangeaisons cutanées, sensation cutanée anormale, bourdonnement d'oreilles et irritation de la gorge et/ou maux de gorge.

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

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

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

CONSERVATION

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

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

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

DÉCLARATION D'EFFETS SECONDAIRES**SOUPÇONNÉS**

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

- en ligne au site <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- en remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en l'envoyant par
 - télécopieur au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - courrier à : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Localisateur 1908C
Ottawa, ON K1A 0K9

Vous pouvez obtenir les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les instructions de déclaration des effets indésirables au site de Medeffet^{MC} Canada, <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>.

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

POUR OBTENIR PLUS DE RENSEIGNEMENTS

Le présent document et la monographie complète du produit, préparés pour les professionnels de la santé, peuvent être affichés au site Web de Santé Canada ou obtenus en contactant le commanditaire, Novartis Pharma Canada inc., au 1-800-363-8883.

Ce dépliant a été préparé par Novartis Pharma Canada inc.

Dernière révision : le 20 avril 2018

AZARGA et DROP-TAINER sont des marques déposées.