

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

Pr **COSOPT**[®]

collyre de dorzolamide et timolol

Collyre, 20 mg/mL, 5 mg/mL, (sous forme de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol), pour la voie ophtalmique

Traitement d'une pression intraoculaire élevée
(inhibiteur topique de l'anhydrase carbonique et bêta-bloquant topique)

Elvium Life Sciences
3381 Steeles Avenue East, Suite 310
Toronto, ON
M2H 3S7

Date d'approbation initiale :
25 octobre 2016

Date de révision :
7 juillet 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 241421

COSOPT[®] est une marque déposée de Elvium Life Sciences

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Sans objet

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
3.1 Posologie recommandée et modification posologique	5
3.2 Administration	5
3.3 Dose oubliée	5
4 SURDOSAGE	5
5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT	6
6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
6.1 Populations particulières	10
6.1.1 Femmes enceintes	10
6.1.2 Allaitement	10
6.1.3 Enfants	10
6.1.4 Personnes âgées	10
7 EFFETS INDÉSIRABLES	11
7.1 Aperçu des effets indésirables	11
7.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques	11
7.3 Effets indésirables identifiés après la mise en marché	12
8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
8.1 Aperçu	12
8.2 Interactions médicament-médicament	13
8.3 Interactions médicament-épreuves de laboratoire	14
8.4 Interactions médicament-style de vie	14
9 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	14
9.1 Mode d'action	14
9.2 Pharmacocinétique	14
10 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	16
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	17
11 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	17
12 ESSAIS CLINIQUES	18
12.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude	18

13	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	19
	RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT	25

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

COSOPT (chlorhydrate de dorzolamide et maléate de timolol) et la présentation de COSOPT sans conservateur (sans chlorure de benzalkonium comme conservateur) sont indiqués pour le traitement d'une pression intraoculaire (PIO) élevée chez les patients présentant :

- une hypertension oculaire
- un glaucome à angle ouvert

lorsqu'un traitement avec cette association médicamenteuse est approprié.

La présentation de COSOPT sans conservateur est indiquée pour les patients qui peuvent présenter une sensibilité à un conservateur ou pour les patients chez qui une solution sans conservateur est recommandée. Pour de plus amples renseignements, veuillez consulter les sections POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et ESSAIS CLINIQUES.

1.1 Enfants

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

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Aucune différence globale quant à l'efficacité et à l'innocuité du produit n'a été observée entre les personnes âgées et les patients plus jeunes; cependant, on ne peut pas écarter la possibilité d'une sensibilité plus élevée chez certains patients âgés. Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées.

2 CONTRE-INDICATIONS

Le chlorhydrate de dorzolamide et le maléate de timolol sont contre-indiqués chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ces médicaments ou à l'un des ingrédients de la formulation de ces derniers, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant des contenants. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

- Affection respiratoire réactionnelle, bronchospasme, y compris l'asthme bronchique ou des antécédents d'asthme bronchique, et bronchopneumopathie chronique obstructive;
- Bradycardie sinusale, bloc sino-atrial, bloc auriculoventriculaire du 2^e ou du 3^e degré, insuffisance cardiaque manifeste, choc cardiogénique.
- COSOPT n'a pas été évalué chez les patients présentant une insuffisance rénale grave (CICr < 0,5 mL/s). Cependant, comme le chlorhydrate de dorzolamide et son métabolite sont excrétés principalement par les reins, l'utilisation de ce médicament chez ces patients n'est pas recommandée.
- L'administration concomitante d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie orale et d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie topique peut potentialiser les effets généraux connus des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique. L'administration concomitante

de COSOPT par voie topique et d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie orale n'a pas été étudiée et n'est pas recommandée.

3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

3.1 Posologie recommandée et modification posologique

Adultes (≥ 18 ans) : La posologie recommandée de COSOPT (chlorhydrate de dorzolamide et maléate de timolol) ou de la présentation de COSOPT sans conservateur est de une goutte dans l'œil atteint, deux fois par jour.

Une étude clinique de 3 mois visant à comparer la présentation de COSOPT sans conservateur et COSOPT (avec un conservateur) a été menée auprès de patients adultes. Les résultats ont révélé que l'efficacité et le profil d'innocuité des deux formes du médicament semblent équivalents. Aucune étude n'a été menée auprès de populations particulières (p. ex., enfants, patients atteints d'affections rénales ou hépatiques). Pour de plus amples renseignements, consulter la section ÉTUDES CLINIQUES.

Lorsque l'on veut substituer COSOPT à d'autres médicaments antiglaucomeux topiques, il faut cesser le traitement précédent en administrant la dose quotidienne complète. Le lendemain, on peut commencer le traitement avec COSOPT.

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

3.2 Administration

Il faut éviter que l'embout ou les ailettes de l'ampoule ne touchent l'œil ou les structures annexes de l'œil.

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

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

Si le patient a de la difficulté à utiliser les gouttes ophtalmiques COSOPT, l'aide d'un membre de la famille ou d'un soignant peut s'avérer nécessaire.

3.3 Dose oubliée

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

4 SURDOSAGE

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

On ne dispose pas de données en ce qui concerne le surdosage à la suite de l'ingestion accidentelle ou délibérée de COSOPT (chlorhydrate de dorzolamide et maléate de timolol) chez l'humain.

Quelques comptes rendus de surdosage accidentel avec le collyre au maléate de timolol font mention de réactions générales semblables à celles observées avec les bêta-bloquants administrés par voie orale, notamment des étourdissements, des céphalées, une dyspnée, une bradycardie, un bronchospasme et un arrêt cardiaque. Les signes et les symptômes les plus susceptibles de se produire en cas de surdosage avec le dorzolamide sont un déséquilibre électrolytique, l'apparition d'une acidose et, peut-être aussi, des effets sur le système nerveux central (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

En cas de surdosage, il faut avoir recours à un traitement d'appoint axé sur la suppression des symptômes. Les taux des électrolytes sériques (en particulier le potassium) et le pH sanguin doivent être surveillés. Des études ont montré que le timolol n'est pas facilement éliminé par dialyse.

Les mesures thérapeutiques dans les cas de surdosage au maléate de timolol sont présentées ci-dessous à titre de référence.

Ingestion du produit : Pratiquer un lavage gastrique.

Bradycardie symptomatique : Administrer du sulfate d'atropine par voie intraveineuse à raison de 0,25 mg à 2 mg, afin d'obtenir un blocage vagal. Si la bradycardie persiste, administrer avec prudence du chlorhydrate d'isoprotérénol par voie intraveineuse. En dernier recours, il faut envisager l'implantation d'un stimulateur cardiaque par voie transveineuse.

Hypotension : Administrer un vasopresseur sympathicomimétique comme la dopamine, la dobutamine ou le lévartérérol. Selon certains rapports, l'administration de chlorhydrate de glucagon serait bénéfique dans les cas réfractaires.

Bronchospasme : Administrer du chlorhydrate d'isoprotérénol. On peut également envisager un traitement additionnel à base d'aminophylline.

Insuffisance cardiaque aiguë : On recommande d'instaurer immédiatement le traitement habituel par un dérivé digitalique, de diurétiques et d'oxygène. Dans les cas réfractaires, on conseille d'administrer de l'aminophylline par voie intraveineuse. Au besoin, ce traitement peut être suivi de l'administration de chlorhydrate de glucagon dont l'action serait bénéfique selon certains rapports.

Bloc cardiaque (du 2^e ou du 3^e degré) : Administrer du chlorhydrate d'isoprotérénol ou implanter un stimulateur cardiaque par voie transveineuse.

5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition, et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration (dosage, teneur)/	Ingrédients non médicinaux
-----------------------	--	----------------------------

	composition	
Ophtalmique	Collyre, chaque mL renferme 20 mg de dorzolamide et 5 mg de timolol	hydroxyéthylcellulose mannitol citrate de sodium hydroxyde de sodium eau pour injection Du chlorure de benzalkonium (0.0075%) est ajouté comme conservateur seulement au collyre COSOPT

COSOPT (chlorhydrate de dorzolamide et maléate de timolol) est un collyre ophtalmique stérile clair, incolore ou presque incolore, légèrement visqueux. Le millilitre de COSOPT contient 20,00 mg de dorzolamide (22,3 mg de chlorhydrate de dorzolamide) et 5,00 mg de timolol (6,83 mg de maléate de timolol) comme principes actifs.

Collyre COSOPT

Le collyre COSOPT est offert dans un distributeur translucide en polyéthylène haute densité, muni d'un embout scellé à débit réglé, d'un côté flexible cannelé que l'on presse pour faire sortir les gouttes et d'un bouchon en deux pièces. À la première utilisation, le mécanisme du bouchon en deux pièces, blanc, opaque, perce le sceau de l'embout à débit réglé, puis il se bloque pour devenir un bouchon monopiece pendant la période d'utilisation du flacon distributeur. Une bande de sécurité apposée sur le devant du flacon sert d'indicateur d'effraction.

Le collyre COSOPT est offert en flacon distributeur de 10 mL.

Présentation du collyre COSOPT sans conservateur

Pour les patients qui peuvent présenter une sensibilité au chlorure de benzalkonium ou pour les patients chez qui un médicament topique sans conservateur est recommandé, un collyre COSOPT est offert sans chlorure de benzalkonium.

La présentation de COSOPT sans conservateur est offerte en ampoule à dose unique, translucide en polyéthylène basse densité (sans additif), contenue dans un sachet en aluminium. Chaque boîte contient 4 sachets de 15 ampoules à dose unique de 0,2 mL.

6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Comme c'est le cas avec d'autres collyres, les principes actifs de ce médicament peuvent être absorbés par l'organisme. Le dorzolamide est un sulfamide et le timolol est un bêta-bloquant. Par conséquent, les réactions indésirables observées après l'administration orale des sulfamides et des bêta-bloquants peuvent survenir à la suite de l'administration topique, y compris les réactions sévères telles que le syndrome de Stevens-Johnson et l'épidermolyse bulleuse toxique.

Si des signes de réactions graves ou d'hypersensibilité surviennent, il faut interrompre l'utilisation de ce produit.

Les patients présentant un glaucome aigu à angle fermé requièrent d'autres interventions

thérapeutiques en plus de l'administration d'antihypertenseurs ophtalmiques. COSOPT n'a pas été étudié chez des patients présentant un glaucome aigu à angle fermé.

Appareil cardiovasculaire

En raison du composant maléate de timolol, il est nécessaire de maîtriser l'insuffisance cardiaque avant d'instaurer un traitement avec COSOPT.

Chez les patients présentant des antécédents de maladie cardiaque, y compris l'insuffisance cardiaque, il faut surveiller l'apparition de signes d'aggravation de la maladie et vérifier la fréquence du pouls.

En raison de leur effet négatif sur le temps de conduction, les bêta-bloquants doivent être administrés avec prudence aux patients présentant un bloc cardiaque du premier degré.

Des réactions respiratoires et cardiaques ont été rapportées après l'administration de collyre au maléate de timolol, y compris des décès attribuables à un bronchospasme chez les asthmatiques et, rarement, des décès reliés à l'insuffisance cardiaque.

Les patients atteints d'un trouble grave de la circulation sanguine périphérique (p. ex., une forme grave de la maladie ou du syndrome de Raynaud) doivent être traités avec prudence.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

La prudence est requise lors de la conduite d'un véhicule motorisé ou lors de l'opération d'une machine dangereuse.

Système endocrinien/métabolisme

Masquage des symptômes d'hypoglycémie chez les patients atteints de diabète

On doit administrer les bêta-bloquants avec prudence aux patients sujets à l'hypoglycémie spontanée ou aux patients diabétiques (surtout dans les cas de diabète instable) qui prennent de l'insuline ou des hypoglycémifiants oraux. Les bêta-bloquants peuvent masquer les signes et les symptômes d'une hypoglycémie aiguë.

Masquage de la thyrotoxicose

Les bêta-bloquants peuvent masquer certains signes cliniques de l'hyperthyroïdie (p. ex., la tachycardie). Aussi, les sujets chez qui une thyrotoxicose peut se manifester doivent faire l'objet d'une attention particulière afin que la prise du médicament ne soit pas interrompue brusquement, ce qui pourrait déclencher une crise thyrotoxique.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

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

Système immunitaire

Réactions immunitaires et hypersensibilité

Dans les études cliniques, des réactions indésirables au niveau de l'œil, en particulier une conjonctivite et des réactions palpébrales, ont été rapportées avec l'administration prolongée d'un collyre au chlorhydrate de dorzolamide. Certaines de ces réactions présentaient l'apparence et l'évolution cliniques d'une réaction de type allergique qui disparaissait à l'arrêt du traitement. Des réactions similaires ont été rapportées lors de l'administration de COSOPT (chlorhydrate de dorzolamide et maléate de timolol). Si de telles réactions se manifestent, il faut envisager d'interrompre le traitement avec COSOPT.

Les patients qui ont des antécédents d'atopie ou de réactions anaphylactiques graves à l'égard d'une variété d'allergènes peuvent, au cours d'un traitement avec des bêta-bloquants, présenter des réactions plus prononcées à la suite de contacts répétés avec ces allergènes que ce soit de façon accidentelle, ou dans un contexte diagnostique ou thérapeutique. Il est possible également que ces patients ne répondent pas au traitement des réactions anaphylactiques avec les doses usuelles d'épinéphrine.

Surveillance et épreuves de laboratoire

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

Systeme nerveux

Faiblesse musculaire

On a rapporté que les bêta-bloquants pouvaient aggraver la faiblesse musculaire accompagnant certains symptômes myasthéniques (p. ex., diplopie, ptosis et faiblesse générale). On a rapporté, quoique rarement, que le timolol augmentait la faiblesse musculaire chez certains patients présentant des symptômes myasthéniques.

Insuffisance vasculaire cérébrale

En raison des effets possibles des bêta-bloquants sur la tension artérielle et le pouls, il faut user de prudence lorsqu'on administre ces médicaments à des patients souffrant d'insuffisance vasculaire cérébrale. Si des signes ou des symptômes évocateurs d'une baisse du débit sanguin cérébral apparaissent après l'instauration du traitement avec COSOPT, il faut songer à un traitement de remplacement.

Yeux

Œdème cornéen

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

Œdème cornéen et décompensation cornéenne irréversible

On a rapporté des cas d'œdème cornéen et de décompensation cornéenne irréversible chez des patients présentant des troubles cornéens chroniques préexistants ou des antécédents de chirurgie intraoculaire au cours d'un traitement au dorzolamide. On doit user de prudence lorsqu'on utilise COSOPT chez ce type de patients.

Verres de contact

Le chlorure de benzalkonium, le préservateur contenu dans COSOPT, peut former un dépôt sur les verres de contact souples; par conséquent, il ne faut pas utiliser COSOPT lorsque l'on porte de telles lentilles. Par ailleurs, il faut retirer les verres de contact avant d'administrer COSOPT et attendre au moins 15 minutes avant de les replacer sur l'œil. La présentation de COSOPT sans préservateur ne contient pas de chlorure de benzalkonium.

Décollement choroïdien

Un décollement choroïdien a été rapporté lors de traitements visant à diminuer l'élaboration de l'humeur aqueuse (timolol, acétazolamide) à la suite d'une chirurgie filtrante. Dans les cas de décollement choroïdien chronique ou récidivant, on doit cesser toute forme de traitement visant à réduire la production d'humeur aqueuse et maîtriser énergiquement l'inflammation endogène.

Considérations périopératoires

Anesthésie chirurgicale

Les avis sont partagés sur la nécessité ou l'utilité de cesser tout traitement aux bêta-bloquants avant une chirurgie lourde. Dans les cas où cela s'avère nécessaire pendant l'intervention, il est possible d'inverser les effets des bêta-bloquants par l'administration de doses suffisantes de stimulants adrénérgiques, tels l'isoprotérénol, la dopamine, la dobutamine et le lévartérol (voir SURDOSAGE).

Appareil respiratoire

Chez les patients atteints de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) légère à modérée, COSOPT doit être administré avec prudence et seulement si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques possibles.

6.1 Populations particulières

6.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude appropriée et bien contrôlée n'a été menée auprès de femmes enceintes. COSOPT ne devrait être utilisé au cours de la grossesse que si les bienfaits potentiels pour la mère justifient les risques éventuels pour le fœtus.

6.1.2 Allaitement

On ne sait pas si le chlorhydrate de dorzolamide est excrété dans le lait maternel chez l'humain. Par contre, le maléate de timolol est décelé dans le lait maternel chez l'humain. À cause du risque de réactions indésirables graves chez le nouveau-né nourri au sein, la mère devrait soit interrompre le traitement, soit cesser d'allaiter, selon l'importance du traitement pour la mère.

Dans une étude sur le chlorhydrate de dorzolamide chez des rates qui allaitent, on a observé des diminutions du gain pondéral de 5 % à 7 % pendant la période de lactation chez la progéniture des rates qui avaient reçu par voie orale une dose de 7,5 mg/kg/jour (soit 94 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain). On a aussi observé un léger retard du développement postnatal (éruption des incisives, canalisation vaginale et ouverture des yeux), attribuable à la réduction du poids fœtal, chez la progéniture des rates qui avaient reçu une dose de 7,5 mg/kg/jour (soit 94 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain).

6.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de COSOPT n'ont pas été établies chez les enfants. Par conséquent, aucune indication pour cette population n'a été autorisée.

6.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Dans les études cliniques portant sur COSOPT, 49 % des patients étaient âgés de 65 ans et plus et 13 %, de 75 ans et plus. Dans une étude clinique comparant la présentation de COSOPT sans préservateur et COSOPT, 26 % des patients étaient âgés de plus de 65 ans et 11 %, de 75 ans et plus.

Aucune différence globale quant à l'efficacité et à l'innocuité des produits n'a été observée entre

les personnes âgées et les patients adultes plus jeunes; cependant, on ne peut écarter la possibilité d'une sensibilité plus élevée chez certains patients âgés.

7 EFFETS INDÉSIRABLES

7.1 Aperçu des effets indésirables

Voici une liste des effets indésirables, qui ont été observés avec l'un ou l'autre des composants du produit, et qui pourraient survenir avec COSOPT :

Chlorhydrate de dorzolamide

Céphalées; inflammation palpébrale; formation de croûtes sur les paupières; irritation palpébrale; asthénie/fatigue; iridocyclite; éruption cutanée; étourdissements; paresthésie; kératite ponctuée superficielle, myopie transitoire (qui a disparu à l'arrêt du traitement); signes et symptômes de réactions allergiques locales, y compris des réactions palpébrales, et de réactions allergiques générales, y compris œdème angioneurotique, bronchospasme, urticaire, épistaxis et prurit; irritation de la gorge, sécheresse de la bouche.

Maléate de timolol (présentation pour administration topique)

Signes et symptômes d'irritation oculaire, y compris une conjonctivite, une blépharite, une kératite et une diminution de la sensibilité de la cornée, sécheresse oculaire; troubles de la vision, y compris des modifications de la réfraction (attribuables, dans certains cas, au retrait du traitement par un myotique), diplopie et ptosis; décollement choroïdien à la suite d'une chirurgie filtrante, acouphène. L'aggravation ou la précipitation de certains troubles cardiovasculaires, pulmonaires ou autres, probablement reliés aux effets du blocage général des récepteurs bêta-adrénergiques, ont été rapportées (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Ces troubles sont, entre autres : bradycardie, arythmies, hypotension, syncope, bloc cardiaque, accident vasculaire cérébral, ischémie cérébrale, palpitations, arrêt cardiaque, œdème, claudication, phénomène de Raynaud, froideur des extrémités. Une insuffisance cardiaque et une hypoglycémie dont les symptômes avant-coureurs avaient été masqués chez les patients présentant un diabète insulino-dépendant ont aussi été signalées, quoique rarement. Dans les études cliniques, une réduction légère de la fréquence cardiaque au repos a été rapportée chez certains patients; bronchospasme (en particulier chez les patients présentant une maladie bronchospasmodique préexistante); toux; céphalées; asthénie; fatigue; douleur thoracique; alopécie; éruption psoriasiforme ou exacerbation d'un psoriasis; signes et symptômes d'une réaction allergique, y compris une réaction anaphylactique, un œdème angioneurotique, de l'urticaire, une éruption cutanée locale ou générale; étourdissements; aggravation des signes et des symptômes de myasthénie grave; insomnie; cauchemars; perte de la mémoire; paresthésie; diarrhée, dyspepsie, sécheresse buccale; douleur abdominale; diminution de la libido, maladie de La Peyronie; dysfonction sexuelle; lupus érythémateux disséminé; myalgie.

Maléate de timolol (présentation pour administration orale)

Les effets indésirables rapportés en clinique après l'administration de maléate de timolol par voie orale peuvent être considérés comme des effets secondaires possibles du collyre au maléate de timolol.

7.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des

effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Dans les études cliniques, aucun effet indésirable propre à cette association médicamenteuse n'a été rapporté. Les seuls effets indésirables signalés sont ceux qui avaient déjà été rapportés avec le chlorhydrate de dorzolamide ou le maléate de timolol. Les effets indésirables courants ont été, en règle générale, légers et n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement.

Au cours d'études cliniques d'une durée pouvant atteindre 15 mois, 1 035 patients ont été traités par COSOPT. Environ 2,4 % des patients ont dû cesser l'administration de COSOPT en raison d'effets indésirables oculaires. Environ 1,2 % des patients ont abandonné le traitement à cause d'effets indésirables locaux évoquant une allergie ou une hypersensibilité.

Les effets indésirables reliés au médicament les plus souvent signalés ont été : sensation de brûlure et picotements oculaires (10,7 %), altération du goût (5,8 %), érosion de la cornée (2,0 %), hyperémie conjonctivale (1,8 %), vision brouillée (1,4 %), larmoiement (1,0 %) et démangeaison oculaire. Une lithiase rénale a été rapportée, quoique rarement (0,9 %).

Dans une étude clinique de 3 mois contrôlée par un traitement actif, 131 patients ont reçu la présentation de COSOPT sans préservateur. Environ 3,1 % des patients ont dû cesser l'administration de la présentation de COSOPT sans préservateur en raison d'effets indésirables. Environ 0,8 % des patients qui ont reçu la présentation de COSOPT sans préservateur ont abandonné le traitement à cause d'effets indésirables évoquant une allergie ou une hypersensibilité.

Les effets indésirables reliés à la présentation de COSOPT sans préservateur les plus souvent signalés ont été : sensation de brûlure et picotements oculaires (16 %) et altération du goût (3,1 %).

7.3 Effets indésirables identifiés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants ont été signalés après la commercialisation du produit : dyspnée, insuffisance respiratoire, dermatite de contact, bradycardie, bloc cardiaque, détachement choroïdien à la suite d'une chirurgie filtrante, nausées, œdème cornéen chez les patients atteints de glaucome qui présentent des anomalies endothéliales, notamment de la densité ou de la morphologie cellulaires, syndrome de Stevens-Johnson et épidermolyse bulleuse toxique.

8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

8.1 Aperçu

Aucune étude précise portant sur les interactions médicamenteuses n'a été effectuée avec COSOPT.

Cependant dans les études cliniques, on n'a pas observé d'interactions indésirables lorsque COSOPT a été utilisé en même temps que les médicaments à action générale suivants :

inhibiteurs de l'ECA, bloqueurs des canaux calciques, diurétiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens, y compris l'acide acétylsalicylique, et hormones (p. ex., œstrogènes, insuline et thyroxine). Toutefois, on ne doit jamais écarter totalement le risque d'interaction avec un autre médicament.

8.2 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Les interactions médicamenteuses suivantes ont été reliées à l'un des composants de COSOPT, à d'autres bêta-bloquants ou à des sulfamides.

Déséquilibre acido-basique : Le dorzolamide, l'un des composants de COSOPT, est un inhibiteur de l'anhydrase carbonique qui est absorbé dans la circulation générale même si le produit est administré par voie topique. Dans les études cliniques, le collyre au chlorhydrate de dorzolamide n'a pas été relié à un déséquilibre acido-basique. Cependant, un tel déséquilibre a été rapporté avec l'administration d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie orale et a entraîné, dans certains cas, des interactions médicamenteuses (p. ex., toxicité liée à un traitement par de fortes doses de salicylates). Par conséquent, on doit prendre en considération le risque de telles interactions médicamenteuses chez les patients qui suivent un traitement par COSOPT.

Bloqueurs des canaux calciques ou médicaments provoquant une déplétion des catécholamines : L'administration du collyre au maléate de timolol en même temps que la prise par voie orale de bloqueurs des canaux calciques, de médicaments provoquant une déplétion des catécholamines, d'antiarythmiques, de parasymphomimétiques ou de bêta-bloquants peut entraîner des effets additifs et causer de l'hypotension, des troubles de la conduction auriculoventriculaire, une insuffisance ventriculaire gauche ou une bradycardie marquée.

Quinidine : Une potentialisation du blocage général des récepteurs bêta-adrénergiques (p. ex., une diminution de la fréquence cardiaque, une dépression) a été observée au cours d'un traitement concomitant par des inhibiteurs du CYP2D6 (p. ex., quinidine et inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine) et de timolol.

Clonidine : Les bêta-bloquants administrés par voie orale peuvent exacerber l'hypertension de rebond qui peut suivre l'arrêt du traitement par la clonidine. Si ces deux médicaments sont utilisés de façon concomitante, il faut cesser l'administration du bêta-bloquant plusieurs jours avant le retrait graduel de la clonidine. Lorsqu'on veut remplacer la clonidine par un bêta-bloquant, il faut attendre plusieurs jours après le retrait de la clonidine avant d'instaurer le traitement par le bêta-bloquant.

Bêta-bloquants : On doit surveiller de près l'état des patients qui reçoivent déjà un bêta-bloquant par voie orale et à qui l'on administre COSOPT afin de déceler tout effet additif sur la pression intraoculaire, ou encore sur les effets généraux du blocage des récepteurs bêta. L'administration concomitante de deux bêta-bloquants topiques n'est pas recommandée.

Épinéphrine : Bien que COSOPT administré seul n'ait que peu sinon pas d'effet sur le diamètre pupillaire, on a rapporté à l'occasion une mydriase lorsque le maléate de timolol a été administré concurremment avec de l'épinéphrine.

8.3 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Des modifications importantes du point de vue clinique dans les résultats des analyses courantes de laboratoire ont rarement été reliées à l'administration de maléate de timolol à action générale. De légères augmentations des taux d'azote uréique sanguin et des taux sériques de potassium, d'acide urique et de triglycérides ainsi que de faibles diminutions du taux d'hémoglobine, de l'hématocrite et du taux de HDL-cholestérol ont été observées. Cependant, ces modifications n'étaient ni évolutives ni reliées à des manifestations cliniques.

8.4 Interactions médicament-style de vie

Conduite d'un véhicule ou fonctionnement d'une machine

Certains effets secondaires de COSOPT peuvent affecter la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

9 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

9.1 Mode d'action

COSOPT (chlorhydrate de dorzolamide et maléate de timolol) est la première association de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol. Chacun de ses deux composants réduit la pression intraoculaire élevée en diminuant la sécrétion d'humeur aqueuse par des mécanismes différents.

Le chlorhydrate de dorzolamide est un puissant inhibiteur de l'anhydrase carbonique II chez l'humain. L'inhibition de l'anhydrase carbonique au niveau du procès ciliaire de l'œil entraîne une diminution de la sécrétion d'humeur aqueuse, présumément par un ralentissement de la formation d'ions bicarbonate suivi d'une réduction du transport du sodium et des liquides. Le maléate de timolol est un inhibiteur non sélectif des récepteurs bêta-adrénergiques dépourvu d'activité sympathicomimétique intrinsèque importante, d'activité dépressive directe sur le myocarde ou d'effet anesthésique local (activité stabilisatrice de la membrane). L'effet combiné de ces deux substances entraîne une réduction de la pression intraoculaire plus marquée que celle obtenue avec chacun de ces médicaments administrés seuls.

Après une administration topique, COSOPT réduit la pression intraoculaire élevée, que l'augmentation soit liée ou non à un glaucome. L'hypertension oculaire est un facteur de risque majeur dans la pathogenèse des lésions du nerf optique et l'amputation du champ visuel liées au glaucome. Plus la pression intraoculaire est élevée, plus le risque d'amputation du champ visuel et de lésions du nerf optique est grand. COSOPT réduit la pression intraoculaire sans provoquer les effets indésirables couramment reliés aux myotiques, tels l'héméralopie, le spasme d'accommodation et la constriction pupillaire.

9.2 Pharmacocinétique

Chlorhydrate de dorzolamide

Absorption : À la différence des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique administrés par voie

orale, le chlorhydrate de dorzolamide, qui est administré par voie topique, exerce ses effets à des doses beaucoup plus faibles, ce qui permet de réduire la concentration du médicament dans la circulation. Après une administration topique, le dorzolamide atteint la circulation générale.

Distribution : Afin d'évaluer l'inhibition générale potentielle à la suite d'une administration topique d'anhydrase carbonique, on a calculé les concentrations du médicament et de son métabolite dans les globules rouges et dans le plasma, puis mesuré l'inhibition de l'anhydrase carbonique dans les globules rouges. On a observé une accumulation de dorzolamide dans les globules rouges lors d'une administration prolongée en raison d'une fixation sélective sur l'anhydrase carbonique II (AC-II) alors qu'on a noté le maintien de concentrations extrêmement faibles du médicament libre dans le plasma.

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

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

En vue de simuler l'exposition maximale dans la circulation générale après une administration topique prolongée, le dorzolamide a été administré par voie orale à huit sujets en bonne santé pendant une période pouvant atteindre 20 semaines. La dose quotidienne de 4 mg de dorzolamide qui a été administrée par voie orale équivaut à peu près à la quantité maximale de dorzolamide délivrée lors de l'administration par voie topique du collyre au chlorhydrate de dorzolamide à 2 %, 3 fois par jour. Le dorzolamide et son métabolite ont atteint l'état d'équilibre en 4 et 13 semaines, respectivement, et les observations suivantes ont été rapportées :

- les concentrations plasmatiques de dorzolamide et de son métabolite ont été, en règle générale, au-dessous du seuil de quantification (15 nM), indiquant ainsi que la quantité de médicament ou de métabolite à l'état libre était presque nulle;
- dans les globules rouges, la concentration de dorzolamide s'est rapprochée du taux équivalant à la capacité de fixation de l'AC-II (20 à 25 µM) et celle du métabolite s'est située aux environs de 12 à 15 µM, soit bien au-dessous du taux équivalant à la capacité de fixation de l'AC-I (125 à 155 µM);
- dans les globules rouges, l'inhibition de l'activité de l'AC-II et celle de l'activité totale de l'anhydrase carbonique ont été inférieures aux seuils d'inhibition présumés nécessaires pour obtenir un effet sur la fonction rénale et la respiration.

Maléate de timolol

Absorption : Le maléate de timolol est un inhibiteur non sélectif des récepteurs bêta-adrénergiques dépourvu d'activité sympathicomimétique intrinsèque, d'activité dépressive directe sur le myocarde ou d'effet anesthésique local (activité stabilisatrice de la membrane).

Distribution : Le maléate de timolol se lie de façon réversible à un constituant de la membrane cellulaire, soit le récepteur bêta-adrénergique, inhibant ainsi la réponse biologique qui se produit

généralement lorsque le récepteur est activé. Cet antagonisme spécifique de compétition inhibe la stimulation des récepteurs bêta-adrénergiques provoquée par les catécholamines tant endogènes qu'exogènes (agonistes). Il est possible d'inverser ce blocage en augmentant la concentration de l'agoniste, ce qui rétablira la réponse biologique habituelle.

Métabolisme : Le maléate de timolol (isomère optique S[-]) subit un métabolisme important à la suite d'une administration orale ou ophtalmique. Si l'on se fonde sur le métabolisme de la débrisoquine, on peut présumer que le métabolisme du timolol est régi en majeure partie par l'isoenzyme 2D6 du cytochrome P₄₅₀. Le dorzolamide est éliminé surtout par excrétion urinaire sous forme inchangée. La voie métabolique utilisée par le dorzolamide (isoenzymes 2C9, 2C19 et 3A4 du cytochrome P₄₅₀) est différente de celle empruntée par le timolol. Des études *in vitro* utilisant des microsomes d'hépatocytes humains ont montré que le dorzolamide à des concentrations pouvant atteindre 200 µM n'affecte pas le métabolisme du timolol. Par conséquent, il est peu probable que l'administration conjointe de timolol et de dorzolamide affecte l'exposition générale à l'un ou l'autre de ces médicaments. Le timolol se fixe modérément (< 60 %) aux protéines plasmatiques.

Élimination : Le médicament et ses métabolites (dérivés hydroxyéthylaminé et hydroxyéthylglycolaminé ainsi qu'un troisième métabolite mineur issu de l'hydroxylation d'un groupement méthyl terminal sur la fraction tertiaire butylaminée) sont excrétés principalement par les reins.

Dans une étude en vue de déterminer les concentrations plasmatiques de médicament chez six sujets, on a calculé l'exposition générale au timolol après deux administrations quotidiennes par voie topique d'un collyre au maléate de timolol à 0,5 %. La concentration plasmatique maximale moyenne a été de 0,46 ng/mL après l'administration du matin et de 0,35 ng/mL après celle de l'après-midi.

On a estimé que la biodisponibilité générale du timolol à la suite d'une administration intraoculaire équivalait à environ 50 % des concentrations plasmatiques (10 à 20 ng/mL) mesurées après une dose de 5 mg administrée par voie orale.

10 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Collyre COSOPT

Conserver le produit entre 15 °C et 25 °C (59 °F et 77 °F). Protéger de la lumière.

Présentation du collyre COSOPT sans conservateur

Conserver le produit entre 15 °C et 25 °C (59 °F et 77 °F) dans le sachet protecteur en aluminium. Protéger de la lumière.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

11 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

COSOPT renferme du chlorhydrate de dorzolamide et du maléate de timolol.

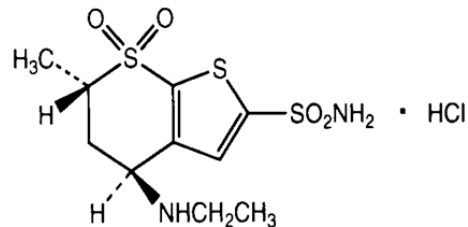
Chlorhydrate de dorzolamide

Nom propre : chlorhydrate de dorzolamide

Nom chimique : monochlorhydrate de (4*S-trans*)-4-(Éthylamino)-5,6-dihydro-6-méthyl-4*H*-thiéno[2,3-*b*]thiopyran-2-sulfamide 7,7-dioxyde. Le chlorhydrate de dorzolamide a une activité optique.

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{10}H_{16}N_2O_4S_3 \cdot HCl$, 360,91

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Le chlorhydrate de dorzolamide se présente sous forme de poudre fluide cristalline, blanche ou blanc cassé, soluble dans l'eau et légèrement soluble dans le méthanol et l'éthanol. Le point de fusion est d'environ 264 °C. Son pouvoir rotatoire spécifique est de α^{25° (C = 1, eau) = $\sim -17^\circ$.

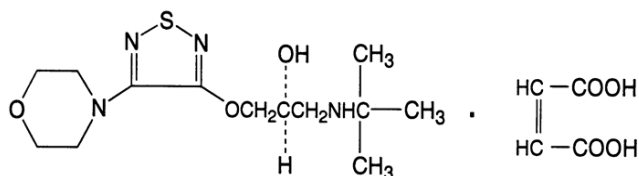
Maléate de timolol

Nom propre : maléate de timolol

Nom chimique : (S)-1-[(1,1-diméthyléthyl)amino]-3-[[4-(4-morpholinyl)-1,2,5-thiadiazol-3-yl]oxy]-2-propanol(Z)-2-butènedioate (1:1) (sous forme de sel)

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{13}H_{24}N_4O_3S \cdot C_4H_4O_4$, 432,50

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

Le maléate de timolol est un inhibiteur des récepteurs bêta-adrénergiques. Il possède un atome asymétrique de carbone et se présente sous la forme d'isomère lévogyre. Le maléate de timolol est une poudre cristalline blanche, inodore, soluble dans l'eau, le méthanol et l'éthanol. Le point de fusion se situe entre 201,5 °C et 202,5 °C.

12 ESSAIS CLINIQUES

12.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude

Des études cliniques internationales d'une durée pouvant atteindre 15 mois ont été menées en vue de comparer l'effet sur la pression intraoculaire (PIO) de COSOPT (chlorhydrate de dorzolamide et maléate de timolol) administré 2 fois par jour (le matin et au coucher) à ceux de chacun de ses deux composants, soit le timolol à 0,5 % et le dorzolamide à 2 %, administrés séparément ou conjointement, chez des patients présentant un glaucome ou une hypertension oculaire pour qui un traitement concomitant était approprié. La cohorte de sujets comportait des patients qui ne suivaient pas de traitement et des patients dont la PIO n'était pas maîtrisée adéquatement par le timolol en monothérapie. L'effet hypotensif de COSOPT administré 2 fois par jour sur la pression intraoculaire s'est révélé supérieur à celui d'une monothérapie soit avec le dorzolamide à 2 % administré 3 fois par jour, soit avec le timolol à 0,5 % administré 2 fois par jour. Par ailleurs, l'effet de COSOPT administré 2 fois par jour a été équivalent à celui du traitement concomitant par le dorzolamide administré 2 fois par jour et du timolol administré 2 fois par jour.

Comparaison avec le traitement concomitant (après un traitement initial par le timolol)

Dans une étude clinique de trois mois avec répartition aléatoire, menée à double insu et en mode parallèle, les patients ont reçu soit COSOPT administré 2 fois par jour (n = 151), soit le timolol à 0,5 % administré 2 fois par jour plus le dorzolamide à 2 % administré 2 fois par jour (n = 148). Lors de l'effet minimal le matin (heure 0) et de l'effet maximal le matin (heure 2), on a observé chez les patients traités par COSOPT une réduction de la PIO équivalente à celle notée chez les patients à qui on avait administré chacun des deux composants de façon concomitante. Par rapport aux valeurs de départ, soit celles obtenues après 2 semaines de monothérapie par le timolol à 0,5 % administré 2 fois par jour, les réductions de la PIO ont été les suivantes :

Tableau 2 – Réduction moyenne additionnelle de la PIO par rapport aux valeurs de départ (mmHg), soit après la monothérapie avec le timolol (% moyen de réduction de la PIO)^a

	Jour 90 (heure 0)	Jour 90 (heure 2)
COSOPT 2 f.p.j.	4,2 [16,3 %]	5,4 [21,6 %]

Timolol à 0,5 % 2 f.p.j. + dorzolamide à 2 % 2 f.p.j.	4,2 [16,3 %]	5,4 [21,8 %]
--	--------------	--------------

a. Pour être admissibles à l'étude, les patients devaient présenter une PIO \geq 22 mmHg

Comparaison avec la monothérapie

Dans quatre études cliniques d'une durée de trois mois avec répartition aléatoire, menées à double insu et en mode parallèle, on a comparé COSOPT administré 2 fois par jour au timolol à 0,5 % administré seul 2 fois par jour et au dorzolamide à 2 % administré seul 3 fois par jour. Deux études (n = 685) ont été menées auprès de patients présentant une PIO initiale \geq 24 mmHg à la suite d'un sevrage de tout traitement antérieur destiné à réduire la pression intraoculaire. Deux autres études (n = 500) ont été effectuées auprès de patients dont la PIO élevée (\geq 22 mmHg) n'était pas adéquatement maîtrisée après 3 semaines d'une monothérapie par le timolol à 0,5 % administré 2 fois par jour. Selon les analyses *a posteriori* des données regroupées des quatre études mentionnées ci-dessus (études après sevrage thérapeutique et études après un traitement initial de 3 semaines par le timolol), la différence quant aux effets de COSOPT et du dorzolamide sur la PIO a varié entre 7,8 % et 8,9 % lors de l'effet minimal le matin (heure 0) et se situait à 9,9 % lors de l'effet maximal le matin (heure 2), alors que la différence relative aux effets de COSOPT et du timolol sur la PIO a varié entre 2,9 % et 3,5 % lors de l'effet minimal le matin (heure 0) et entre 6,9 % et 9,0 % lors de l'effet maximal le matin (heure 2). Ces différences sont significatives du point de vue statistique et favorisent l'utilisation de l'association médicamenteuse.

Études à long terme

Des prolongations de deux études ont été menées au su pendant une période pouvant atteindre 12 mois. Au cours de cette période, l'effet favorable de COSOPT administré 2 fois par jour sur la PIO a été démontré tout au long de la journée et cet effet s'est maintenu au cours d'un traitement prolongé.

Étude de la présentation du collyre sans conservateur

Dans une étude contrôlée par un traitement actif, menée à double insu et en mode parallèle auprès de 261 patients présentant une pression intraoculaire \geq 22 mmHg dans un œil ou les deux yeux lors d'une monothérapie par le timolol, on a comparé l'effet hypotensif oculaire relatif minimal le matin (heure 0) et l'effet maximal le matin (heure 2) de la présentation de COSOPT sans conservateur et de COSOPT (avec conservateur). Les résultats ont montré que la présentation de COSOPT sans conservateur et COSOPT ont eu un effet réducteur de la PIO de l'ordre de 10,2 % à 12,3 % (heure 0) et de 11,5 % à 14,3 % (heure 2) par rapport à la valeur initiale observée avec un traitement par le timolol. Dans les études portant sur la présentation de COSOPT sans conservateur et COSOPT, la différence quant aux effets sur la PIO observée lors de l'effet minimal et de l'effet maximal était inférieure à 0,5 mmHg. Par conséquent, les deux traitements ont été jugés équivalents sur le plan clinique. Les profils d'innocuité et de tolérance de la présentation de COSOPT sans conservateur et de COSOPT ont aussi été comparés. Aucune différence significative sur le plan statistique entre les traitements n'a été démontrée quant à la nature et à la fréquence des effets indésirables spécifiques, aux effets indésirables graves, à l'interruption du traitement en raison d'effets indésirables ou d'effets indésirables reliés au médicament.

13 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicité aiguë

La DL₅₀ du chlorhydrate de dorzolamide administré par voie orale est de 1 320 mg/kg (3 960 mg/m²) chez les souris mâles et femelles et de 1 927 mg/kg (11 369 mg/m²) chez les rates.

La DL₅₀ du maléate de timolol administré par voie orale est de 1 190 mg/kg (3 570 mg/m²) chez les souris femelles et de 900 mg/kg (5 310 mg/m²) chez les rates.

Toxicité chronique

Chlorhydrate de dorzolamide et maléate de timolol

On n'a observé aucun effet indésirable oculaire chez des lapins et des chiens qui avaient reçu par voie topique un collyre au chlorhydrate de dorzolamide et au maléate de timolol dans des études de 3 mois et de 6 mois, respectivement.

De même, on n'a observé aucun effet indésirable oculaire chez des singes et des lapins qui avaient reçu conjointement par voie topique des collyres au chlorhydrate de dorzolamide à 2 % et au maléate de timolol à 0,5 % dans des études de 15 jours et de 1 mois, respectivement.

Maléate de timolol

Aucun effet oculaire indésirable n'a été observé chez des lapins et des chiens qui avaient été traités au moyen d'un collyre au maléate de timolol par voie topique dans des études de 1 an et de 2 ans, respectivement.

Chlorhydrate de dorzolamide

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

- Une augmentation de la fréquence d'hyperplasie de l'épithélium urinaire a été observée chez les rats et les souris. Il s'agit d'une réaction spécifique à la classe des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (IAC) chez les rongeurs, attribuable à une augmentation de la concentration de sodium, de potassium et de cristaux dans l'urine ainsi qu'à une hausse du pH urinaire.
- Un autre effet spécifique de la classe des IAC observé uniquement chez les rongeurs a été l'aspect granuleux du cytoplasme des cellules médullaires du rein associé à une déplétion potassique rénale. On n'a pas observé de doses sans effet à l'égard de ces modifications microscopiques. Cependant, ces observations sont spécifiques aux rongeurs et n'ont pas été notées chez les singes à des doses, administrées par voie orale, pouvant atteindre 50 mg/kg/jour (625 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain).
- Une acidose métabolique et une hyperplasie consécutive des glandes fundiques de l'estomac ont été observées chez les chiens et les singes. Chez les chiens, les modifications gastriques ont été observées à des doses faibles, soit à partir de 0,2 mg/kg/jour dans une étude de un mois, mais ont disparu avec la poursuite du traitement; elles étaient absentes après un an de traitement chez les animaux qui avaient reçu des doses pouvant atteindre 2 mg/kg/jour. Dans une étude de un mois menée chez des singes, cette modification gastrique a été notée à une dose de 50 mg/kg/jour administrée par voie orale, mais aucun effet n'a été observé à une dose de 10 mg/kg/jour administrée par voie orale, ou lorsqu'une dose de 0,4 mg/kg/jour (~ 5 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain) a été appliquée par voie topique dans l'œil pendant un an.

- Un autre effet relié aux doses élevées, observé chez des chiens et des singes (doses $\geq 1,5$ mg/kg/jour et 50 mg/kg/jour, respectivement) dans des études de courte durée, a été une diminution du remaniement osseux, probablement attribuable à l'inhibition de l'anhydrase carbonique dans les ostéoclastes. Des études plus longues effectuées chez des chiens ont démontré que cette modification était transitoire.
- Des diminutions marginales et non progressives de certains paramètres de la lignée érythrocytaire ont été observées à des concentrations plasmatiques de dorzolamide de 50 ng/mL chez les chiens et de 1 660 ng/mL chez les singes. Les concentrations plasmatiques de dorzolamide chez les humains qui reçoivent la dose ophtalmique maximale recommandée sont, en règle générale, ≤ 5 ng/mL.

Études sur la carcinogénèse **Chlorhydrate de dorzolamide**

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

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

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

Maléate de timolol

Dans une étude de 2 ans portant sur l'administration orale de maléate de timolol chez des rats, on a observé une augmentation significative du point de vue statistique ($p \leq 0,05$) de la fréquence de phéochromocytomes surrenaliens chez les rats mâles qui avaient reçu 300 mg/kg/jour (300 fois^a la dose orale maximale recommandée chez l'humain). Une telle

^a La dose orale maximale recommandée est de 60 mg de timolol. Une goutte du collyre au maléate de timolol à 0,5 % contient environ 1/300 de cette dose, soit approximativement 0,2 mg.

augmentation n'a pas été observée chez les rats qui avaient reçu des doses équivalant à 25 et à 100 fois la dose orale maximale recommandée chez l'humain.

Dans des études portant sur le timolol administré par voie orale à des souris pour la durée de leur vie, on a observé une hausse significative sur le plan statistique ($p \leq 0,05$) de l'incidence des tumeurs pulmonaires bénignes et malignes, des polypes utérins bénins et des adénocarcinomes mammaires chez les souris femelles qui avaient reçu du timolol à raison de 500 mg/kg/jour (500 fois la dose maximale recommandée chez l'humain), mais non chez celles qui avaient reçu le timolol à raison de 5 ou de 50 mg/kg/jour. Dans une étude ultérieure menée chez des souris femelles au cours de laquelle les examens à l'autopsie ont été limités à l'utérus et aux poumons, on a également noté une augmentation significative du point de vue statistique de la fréquence des tumeurs pulmonaires chez les souris qui avaient reçu une dose de 500 mg/kg/jour.

L'augmentation de l'apparition des adénocarcinomes mammaires a été reliée à une hausse des taux sériques de prolactine observée chez des souris femelles à la posologie de 500 mg/kg/jour, mais non à celles de 5 ou de 50 mg/kg/jour. Chez les rongeurs, une augmentation de l'incidence des adénocarcinomes mammaires a été reliée à l'administration de plusieurs autres médicaments qui entraînent une hausse des taux sériques de prolactine, mais aucune corrélation entre des taux sériques élevés de prolactine et les tumeurs du sein n'a été établie chez l'humain. De plus, chez les femmes adultes qui ont reçu par voie orale du maléate de timolol à des doses pouvant atteindre 60 mg, soit la posologie orale maximale recommandée chez l'humain, on n'a observé aucune modification significative du point de vue clinique des taux sériques de prolactine.

Études sur la mutagenèse

Chlorhydrate de dorzolamide

Le chlorhydrate de dorzolamide s'est révélé dépourvu d'effet potentiel mutagène selon les évaluations effectuées à l'aide des cinq épreuves suivantes : 1) épreuves cytogénétiques *in vivo* (souris) à des doses pouvant atteindre 500 mg/kg/jour (6 250 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain); 2) recherche d'aberrations chromosomiques *in vitro*; 3) épreuve par élution alcaline; 4) épreuve V-79 (à des doses pouvant atteindre 10 μM) et 5) épreuve d'Ames, au cours de laquelle la concentration de chlorhydrate de dorzolamide la plus élevée, soit 10 000 μg /boîte de Petri, n'a pas été reliée à une augmentation d'au moins le double du nombre de révertants dans les souches de *S. typhimurium* et de *E. coli* utilisées pour les tests.

Maléate de timolol

Le maléate de timolol s'est révélé dépourvu d'effet potentiel mutagène *in vivo* (souris), selon le test du micronucléus et les épreuves cytogénétiques (doses pouvant atteindre 800 mg/kg), et *in vitro* selon un test de transformation néoplasique (jusqu'à 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$). Lors de l'épreuve d'Ames, les concentrations de timolol les plus élevées, soit 5 000 ou 10 000 μg /boîte de Petri, ont été reliées à des augmentations significatives du point de vue statistique ($p \leq 0,05$) du nombre de révertants dans la souche TA 100 utilisée pour le test (dans sept épreuves de réplication), mais non dans les trois autres souches. Dans les épreuves sur la souche TA 100, aucun lien entre la dose et la réponse n'a été mis en évidence de façon constante, et le nombre de révertants dans la souche TA 100 par rapport à la souche témoin n'a pas atteint le double. Un rapport de 2 est habituellement considéré comme le seuil de positivité dans l'épreuve d'Ames.

Études sur la reproduction

Chlorhydrate de dorzolamide

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

Maléate de timolol

Dans les études sur la reproduction et la fertilité chez les rats, on n'a noté aucun effet indésirable du timolol sur la fertilité des mâles et des femelles qui avaient reçu des doses pouvant atteindre 150 fois la dose orale maximale recommandée chez l'humain.

Études sur le développement

Chlorhydrate de dorzolamide

Aucune malformation du fœtus reliée au traitement n'a été mise en évidence dans les études évaluant les effets toxiques du chlorhydrate de dorzolamide sur le développement de la progéniture des rats qui avaient reçu par voie orale des doses pouvant atteindre 10 mg/kg/jour (125 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain). Des études portant sur les effets nuisibles au développement, chez des lapins ayant reçu par voie orale des doses de chlorhydrate de dorzolamide $\geq 2,5$ mg/kg/jour (31 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain), ont mis en évidence des malformations vertébrales. Ces malformations se sont manifestées seulement aux doses provoquant une acidose métabolique qui a donné lieu à une réduction du gain pondéral chez les mères et à une diminution du poids chez les fœtus. Ces malformations, observées seulement aux doses toxiques pour la mère, semblent représenter un effet caractéristique de la classe médicamenteuse relié à un déséquilibre électrolytique et acido-basique, telles une diminution du taux de HCO_3^- veineux, une baisse du pH veineux et une diminution de la kaliémie. Aucune malformation reliée au traitement n'a été observée à la dose de 1,0 mg/kg/jour (13 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain). L'acétazolamide, un inhibiteur de l'anhydrase carbonique administré par voie orale, cause des malformations du squelette chez les rats et les lapins par un mécanisme similaire.

Dans une étude sur le chlorhydrate de dorzolamide chez des rates qui allaitent, on a observé une diminution du gain pondéral de 5 % à 7 % pendant la période de lactation chez la progéniture des rates qui avaient reçu par voie orale une dose de chlorhydrate de dorzolamide de 7,5 mg/kg/jour (94 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain). On a aussi observé un léger retard du développement postnatal (éruption des incisives, canalisation vaginale et ouverture des yeux), attribuable à la réduction du poids fœtal, chez la progéniture des rates qui avaient reçu une dose de 7,5 mg/kg/jour (94 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain).

Maléate de timolol

Des études sur la tératogénèse effectuées chez des souris et des lapins recevant du timolol à des doses pouvant atteindre 50 mg/kg/jour (50 fois la dose orale maximale recommandée chez l'humain) n'ont pas révélé d'effet tératogène. Bien que l'on ait observé chez les rats un retard de l'ossification du fœtus à cette dose, on n'a pas noté d'effets indésirables sur le développement postnatal de la progéniture. À une dose de 1 000 mg/kg/jour (1 000 fois la dose orale maximale recommandée chez l'humain), le timolol s'est révélé toxique pour la mère chez les souris et a entraîné une augmentation du nombre des résorptions fœtales. On a également observé une augmentation de la fréquence des résorptions fœtales chez les lapins à une dose équivalant à 100 fois la dose orale maximale recommandée chez l'humain, mais, dans ce cas, il n'y a pas eu d'effet toxique manifeste pour la mère.

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

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

Pr **COSOPT®**

collyre de dorzolamide et timolol

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **COSOPT** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **COSOPT**.

Pourquoi COSOPT est-il utilisé?

COSOPT est utilisé pour traiter une pression intraoculaire trop élevée chez les patients souffrant des maladies suivantes :

- hypertension oculaire;
- glaucome à angle ouvert.

COSOPT est utilisé avec d'autres médicaments. La présentation de COSOPT sans préservateur ne contient pas de préservateur et est utilisée chez les patients qui peuvent présenter une sensibilité aux préservateurs.

Comment COSOPT agit-il?

COSOPT renferme une association de deux médicaments; le premier est un inhibiteur de l'anhydrase carbonique et le second, un bêta-bloquant. Chacun d'entre eux agit différemment pour réduire la pression intraoculaire.

Quels sont les ingrédients de COSOPT et de la présentation de COSOPT sans préservateur?

Ingrédients médicinaux : Dorzolamide (sous forme de chlorhydrate de dorzolamide) et timolol (sous forme de maléate de timolol)

Ingrédients non médicinaux : Hydroxyéthylcellulose, mannitol, citrate de sodium, hydroxyde de sodium et eau pour injection

Du chlorure de benzalkonium est ajouté comme préservateur seulement à COSOPT. La présentation de COSOPT sans préservateur ne contient pas de chlorure de benzalkonium.

COSOPT et la présentation de COSOPT sans préservateur sont offerts sous les formes posologiques qui suivent :

Collyre (gouttes ophtalmiques) contenant 20 mg/mL de dorzolamide (sous forme de chlorhydrate de dorzolamide) et 5 mg/mL de timolol (sous forme de maléate de timolol).

Ne prenez pas COSOPT si vous :

- êtes allergique à COSOPT ou à l'un de ses ingrédients; voir « Quels sont les ingrédients de COSOPT et de la présentation de COSOPT sans préservateur? »;

- avez certains problèmes respiratoires graves, comme l'asthme;
- présentez une maladie pulmonaire chronique obstructive;
- avez un problème cardiaque, comme des battements cardiaques lents ou irréguliers, ou une insuffisance cardiaque;
- avez des troubles rénaux graves;
- prenez actuellement des médicaments appelés « inhibiteurs de l'anhydrase carbonique » par la bouche;
- avez moins de 18 ans.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre COSOPT, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- présentez des troubles pulmonaires ou respiratoires, comme une maladie pulmonaire obstructive chronique;
- avez une faiblesse musculaire au niveau des yeux;
- avez eu des troubles cardiaques, comme une insuffisance cardiaque;
- avez une maladie cardiaque appelée bloc cardiaque du 1^{er} degré;
- êtes allergique aux médicaments, peu importe lesquels;
- êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir;
- allaitez ou avez l'intention de le faire;
- avez ou avez eu des troubles rénaux;
- avez ou avez eu des troubles hépatiques;
- avez ou avez eu des troubles thyroïdiens;
- avez ou avez eu des troubles circulatoires, comme le syndrome de Raynaud;
- souffrez ou avez souffert de diabète ou d'autres troubles glycémiques;
- avez certains problèmes oculaires, comme des lésions à la cornée, ou avez déjà subi une intervention chirurgicale oculaire;
- devez subir une intervention chirurgicale importante, y compris une intervention oculaire, car COSOPT peut modifier les effets de certains médicaments utilisés durant l'anesthésie.

Autres mises en garde à connaître :

Verres de contact

Si vous portez des verres de contact, consultez votre médecin avant d'utiliser COSOPT. COSOPT contient du chlorure de benzalkonium comme conservateur qui peut se déposer sur les verres de contact souples. Vous devez donc retirer vos verres de contact avant d'administrer COSOPT et attendre 15 minutes avant de les replacer.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Après avoir administré COSOPT, vous devez attendre que votre vision ne soit plus floue avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec COSOPT :

- autres médicaments (y compris des gouttes pour les yeux) que vous utilisez ou avez l'intention d'utiliser;
- médicaments utilisés pour réduire la tension artérielle, comme la clonidine et les médicaments appelés « bloqueurs des canaux calciques »;
- médicaments utilisés pour traiter des troubles cardiaques, comme la quinidine et les médicaments appelés « bêta-bloquants »;
- médicaments utilisés pour traiter le diabète, comme l'insuline ou les hypoglycémifiants à administration orale;
- médicaments utilisés pour traiter la dépression appelés « inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine »;
- acide acétylsalicylique utilisé pour faire baisser la fièvre ou soulager la douleur;
- médicaments appelés « sulfamides » utilisés pour traiter les infections bactériennes.

Comment prendre COSOPT :

- Prenez COSOPT en suivant exactement les directives de votre professionnel de la santé.
- Si vous utilisez COSOPT en même temps que d'autres gouttes ophtalmiques, vous devez espacer l'administration des deux médicaments d'au moins 10 minutes.
- Faites attention de ne pas toucher l'œil, les structures annexes de l'œil ou toute autre surface avec l'embout du flacon distributeur, car la solution risque alors d'être contaminée par des bactéries. Cela peut provoquer des infections oculaires, ce qui pourrait entraîner des lésions oculaires graves et même une perte de la vision. Évitez que l'embout du flacon ne touche une surface quelconque. Si vous croyez que votre flacon pourrait avoir été contaminé ou si vous présentez une infection oculaire, communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Si vous n'arrivez pas à vous administrer COSOPT, un membre de la famille ou un soignant peut vous aider.
- Si vous utilisez la présentation de COSOPT sans préservateur, vous devez jeter l'ampoule et le reste de la solution après chaque utilisation.

Collyre COSOPT

1. Avant d'administrer COSOPT pour la première fois, assurez-vous que la bande de sécurité sur le devant du flacon n'est pas rompue. La présence d'un espace entre le bouchon et le flacon non entamé est normale.

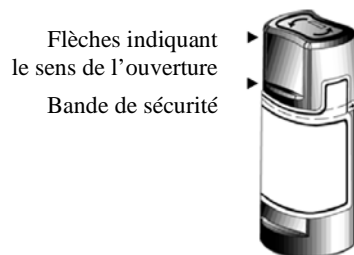


Figure A

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

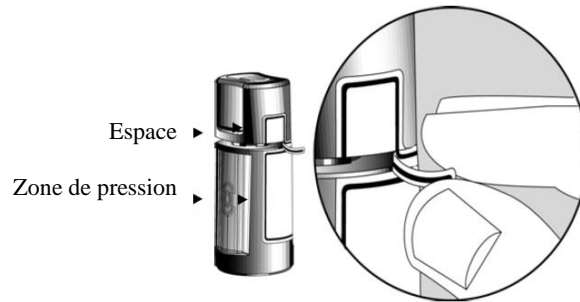


Figure B

3. Pour ouvrir le flacon, dévissez le bouchon dans le sens des flèches illustrées sur le dessus du bouchon. Pour enlever le bouchon, ne le tirez pas directement vers le haut sans le tourner, car cela empêcherait le flacon distributeur de fonctionner normalement.

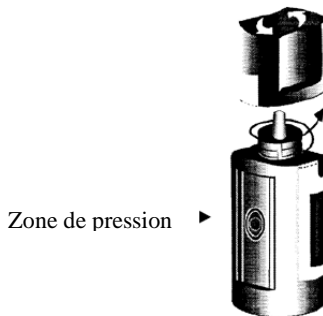


Figure C

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

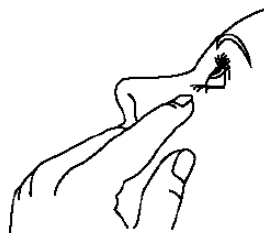


Figure D

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

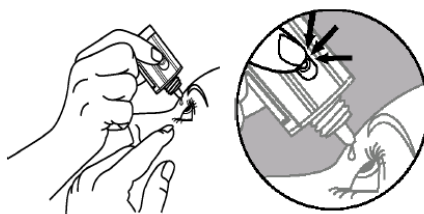


Figure E

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

6. Après l'application, appuyez sur le coin de l'œil, près du nez (comme illustré), pendant 2 minutes, afin que le collyre demeure sur la surface de l'œil.

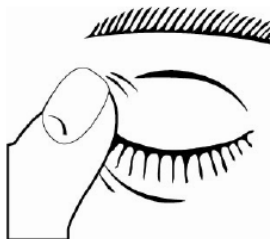


Figure F

7. Si vous avez de la difficulté à faire sortir les gouttes de médicament après avoir ouvert le flacon pour la première fois, replacez le bouchon sur le flacon et revissez-le. Ensuite, enlevez le bouchon de nouveau en le tournant dans le sens des flèches indiquées sur le dessus du bouchon.
8. Répétez les étapes 4, 5 et 6 pour l'autre œil, si telle est la prescription du professionnel de la santé.
9. Revissez le bouchon jusqu'à ce qu'il soit en contact étroit avec le flacon. Ne serrez pas trop, car cela pourrait endommager le flacon et le bouchon.
10. L'embout du flacon distributeur est conçu pour délivrer une seule goutte dans l'œil; par conséquent, il ne faut pas agrandir l'orifice de l'embout.
11. Lorsque toutes les doses auront été administrées, il restera un peu de médicament dans le flacon distributeur. Ceci est normal, puisque le flacon contient une quantité additionnelle de COSOPT. Ne vous inquiétez pas, vous avez reçu la quantité exacte de COSOPT prescrite par votre médecin. N'essayez pas de retirer l'excès de médicament du flacon distributeur.

Collyre COSOPT sans préservateur

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

1. Ouvrez le sachet en aluminium qui contient 15 ampoules à dose unique, soit 3 languettes de 5 ampoules.
2. Détachez une ampoule de la languette et brisez l'embout, tel qu'il est illustré ci-dessous.

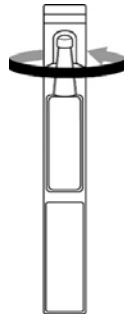


Figure G

3. Penchez la tête vers l'arrière et tirez doucement sur la paupière inférieure de manière à former une poche entre la paupière et l'œil, tel qu'il est illustré ci-dessous. **Évitez que l'ampoule ne touche l'œil ou les zones avoisinantes.** Tenez l'ampoule de manière à ce que les ailettes soient alignées avec les coins de l'œil (comme illustré).
4. Appliquez une goutte dans l'œil atteint conformément aux directives de votre professionnel de la santé. Chaque ampoule renferme suffisamment de solution pour les deux yeux.

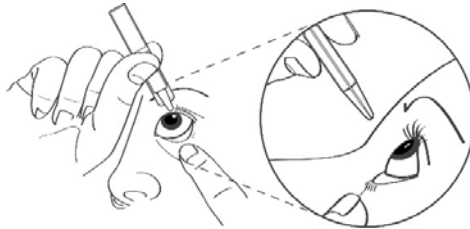


Figure H

5. Après l'application, appuyez sur le coin de l'œil, près du nez (comme illustré), pendant 2 minutes, afin que le produit demeure sur la surface de l'œil.

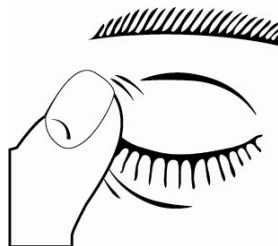


Figure I

6. Après l'application, jetez l'ampoule même s'il reste de la solution.
7. Conservez les ampoules restantes dans le sachet en aluminium et utilisez-les dans les 15 jours qui suivent.

Dose habituelle :

La posologie habituelle est de une goutte administrée dans chaque œil atteint deux fois par jour.

Votre professionnel de la santé vous dira la dose exacte de COSOPT que vous devez administrer et pendant combien de temps vous devez le faire.

Surdosage :

Si vous croyez avoir reçu une dose excessive de COSOPT, dont les symptômes peuvent comprendre l'essoufflement, des battements cardiaques lents, des étourdissements et un mal de tête, consultez un professionnel de la santé.

Si vous pensez avoir utilisé une trop grande quantité de COSOPT, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Il est important d'administrer COSOPT tel que l'a prescrit votre médecin. Si vous oubliez une dose, administrez-la dès que vous vous apercevez de votre oubli. Cependant, s'il est presque temps d'administrer la dose suivante, omettez les gouttes oubliées et revenez à votre horaire habituel. N'appliquez pas deux doses.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à COSOPT?

En prenant COSOPT, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires comprennent notamment les suivants :

- sensation de brûlure, picotements, démangeaison ou rougeur au niveau des yeux;
- larmoiement;
- vision brouillée;
- gonflement des paupières ou formation de croûtes sur les paupières;
- modification du goût, y compris un goût amer dans la bouche;
- douleur musculaire;
- douleur abdominale;
- maux de tête;
- saignements de nez;
- sécheresse de la bouche;
- nausées;
- fatigue.

Effets secondaires graves et mesure à prendre

Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
PEU FRÉQUENT			
Battements cardiaques lents			✓
RARE			
Troubles cardiaques : battements cardiaques irréguliers, bloc cardiaque et tension artérielle basse			✓
Épidermolyse bulleuse toxique (réaction cutanée grave) : rougeur, cloques sur la peau ou peau qui pèle sur de grandes régions du corps			✓
Réactions allergiques : éruption cutanée, urticaire, enflure de la bouche, de la gorge et des lèvres, difficulté à respirer, peau bleutée, choc, perte de conscience, tension artérielle basse			✓
Syndrome de Stevens-Johnson (éruption cutanée grave) : rougeur, cloques sur la peau ou peau qui pèle au niveau de l'intérieur des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des parties génitales, avec fièvre, frissons, maux de tête, toux, courbatures ou gonflement des ganglions			✓
Urolithiase (calculs aux reins) : douleur en urinant, fortes douleurs en dessous des côtes, sur le côté et dans le dos			✓

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé :

- en visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

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

Entreposage :

Collyre COSOPT :

Conserver ce produit à une température entre 15 °C et 25 °C. Protéger de la lumière.

Présentation du collyre COSOPT sans conservateur :

Conserver ce produit à une température entre 15 °C et 25 °C. Protéger de la lumière. Conserver les ampoules de la présentation de COSOPT sans conservateur dans le sachet protecteur en aluminium.

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

Pour en savoir davantage au sujet de COSOPT, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php>), le site Web du fabricant (www.elvium.ca), ou en téléphonant au 1-833-744-0005.

Le présent dépliant a été rédigé par Elvium Life Sciences.

Dernière révision : 7 juillet 2021

COSOPT® est une marque déposée de Elvium Life Sciences.