

AZOPT 10 mg/ml
Collyre en suspension

DENOMINATION DU MEDICAMENT : AZOPT 10 mg/ml, collyre en suspension. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : Chaque ml de suspension contient 10 mg de brinzolamide. Excipients : Chaque ml de suspension contient 0,15 mg de chlorure de benzalkonium. Pour la liste complète des excipients (voir Liste des excipients). **FORME PHARMACEUTIQUE** : Collyre en suspension. Suspension blanche à blanchâtre. **DONNÉES CLINIQUES** : **Indications thérapeutiques** : AZOPT est indiqué pour diminuer la pression intra-oculaire élevée en cas : d'hypertension intra-oculaire, de glaucome à angle ouvert, en monothérapie chez les patients adultes ne répondant pas aux bêta-bloquants ou chez les patients adultes pour qui les bêta-bloquants sont contre-indiqués, ou bien en association avec les bêta-bloquants ou les analogues des prostaglandines (voir également Propriétés pharmacodynamiques). **Posologie et mode d'administration** : **Posologie** : En monothérapie ou en association, la posologie est d'une goutte d'AZOPT dans le cul-de-sac conjonctival de l'œil ou des yeux atteint(s) deux fois par jour. Certains patients peuvent avoir une meilleure réponse avec une goutte trois fois par jour. En cas de remplacement d'un autre traitement anti-glaucomeux ophtalmique par AZOPT, interrompre l'autre médicament et commencer AZOPT le jour suivant. En cas d'utilisation de plusieurs médicaments administrés par voie oculaire, les instillations doivent être espacées d'au moins 5 minutes. Si une instillation est oubliée, le traitement doit être poursuivi avec l'instillation suivante comme prévu. La posologie ne doit pas excéder une goutte trois fois par jour dans l'œil (les yeux) atteint(s). **Mode d'administration** : Voie oculaire. Une occlusion nasolacrymale ou une fermeture douce des paupières après l'instillation est recommandée. Ceci peut réduire l'absorption systémique des médicaments administrés par voie oculaire et conduire à une diminution des effets secondaires systémiques. Demander aux patients de bien agiter le flacon avant usage. Pour éviter la contamination de l'embout compte-gouttes et de la suspension, il faut faire attention à ne pas toucher les paupières, les surfaces voisines ou d'autres surfaces avec l'embout compte-gouttes du flacon. Indiquer aux patients de conserver le flacon bien fermé quand il n'est pas utilisé. **Sujets âgés** : Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les sujets âgés. **Sujets pédiatriques** : L'efficacité et la tolérance d'AZOPT chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été établies et son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients. Toutefois, on dispose d'une expérience limitée chez les enfants. L'efficacité et la tolérance d'AZOPT ont été étudiées sur un faible nombre de patients pédiatriques âgés de moins de 6 ans (voir également Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi, Effets indésirables et Propriétés pharmacodynamiques). **Insuffisants hépatiques et rénaux** : AZOPT n'a pas été étudié chez les insuffisants hépatiques et par conséquent n'est pas recommandé chez ces patients. AZOPT n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) ou chez les patients présentant une acidose hyperchlorémique. Etant donné que le brinzolamide et son principal métabolite sont excrétés majoritairement par le rein, AZOPT est contre-indiqué chez ces patients (voir également Contre-indications). **Contre-indications** : Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. Hypersensibilité connue aux sulfonamides (voir également Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). Insuffisance rénale sévère. Acidose hyperchlorémique. **Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi** : **Effets systémiques** : AZOPT est un sulfonamide inhibiteur de l'anhydrase carbonique qui même administré localement, est absorbé par voie générale. Les effets indésirables des sulfonamides peuvent aussi être observés avec la voie locale. Si des signes de réactions graves ou d'hypersensibilité apparaissent, ce médicament doit être arrêté. Des perturbations acido-basiques ont été rapportées suite à l'administration orale d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique. Le brinzolamide n'a été étudié ni chez les prématurés (moins de 36 semaines d'âge gestationnel), ni chez les enfants âgés de moins d'une semaine. En raison du risque possible d'acidose métabolique, les patients présentant une immaturité ou des anomalies tubulaires rénales significatives ne peuvent être traités par le brinzolamide qu'après une évaluation approfondie du rapport bénéfice risque. Chez les patients âgés, les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie orale peuvent diminuer l'aptitude aux tâches nécessitant une vigilance mentale et/ou une coordination physique. Ces effets peuvent aussi se produire après administration topique puisqu'AZOPT présente une absorption systémique. **Traitement concomitant** : Chez les patients recevant un inhibiteur de l'anhydrase carbonique par voie orale et AZOPT, il y a une possibilité d'addition des effets systémiques inhérents à l'inhibition de l'anhydrase carbonique. L'administration simultanée d'AZOPT et d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie orale n'a pas été étudiée et n'est pas recommandée (voir également Interactions avec d'autres formes d'interactions). En association, AZOPT a été évalué principalement avec le timolol. Par ailleurs, l'effet d'AZOPT associé à l'analogue des prostaglandines travoprost sur la réduction de la PIO a été étudié. Il n'existe pas de données à long terme quant à l'association concomitante d'AZOPT et de travoprost (voir également Propriétés pharmacodynamiques). L'expérience du traitement par AZOPT chez des patients présentant un glaucome pseudoexfoliatif ou un glaucome pigmentaire est limitée. Il conviendra de faire particulièrement attention lors du traitement de ces patients et une surveillance étroite de la pression intraoculaire (PIO) est recommandée. AZOPT n'a pas été évalué chez les patients présentant un glaucome à angle étroit et son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients. Le rôle éventuel du brinzolamide sur la fonction endothéliale cornéenne n'a pas été étudié chez les patients présentant une cornée fragilisée (notamment chez les patients ayant un faible nombre de cellules endothéliales). En particulier, les patients porteurs de lentilles de contact n'ont pas été étudiés et une surveillance attentive est recommandée chez ces patients sous brinzolamide étant donné que les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique peuvent affecter l'hydratation cornéenne et que le port de lentilles de contact peut augmenter le risque pour la cornée. De même, une surveillance attentive est recommandée dans les autres cas de cornées fragilisées, comme chez les patients présentant un diabète sucré. Des kératopathies ponctuées et/ou kératopathies ulcéraives toxiques ont été rapportées avec le chlorure de benzalkonium qui est couramment utilisé comme conservateur dans les produits ophtalmiques. AZOPT contenant du chlorure de benzalkonium, une surveillance étroite est nécessaire lors de l'utilisation fréquente ou prolongée chez les patients ayant les yeux secs ou une cornée fragilisée. AZOPT n'a pas été étudié chez les patients portant des lentilles de contact. AZOPT contient du chlorure de benzalkonium, qui peut entraîner une irritation oculaire et est connu pour teinter les lentilles de contact souples. Le contact avec les lentilles de contact souples doit être évité. Il convient de demander aux patients d'enlever leurs lentilles de contact avant l'instillation d'AZOPT et d'attendre 15 minutes après l'instillation avant de remettre des lentilles de contact. Les effets rebonds potentiels à l'arrêt du traitement avec AZOPT n'ont pas été étudiés ; l'abaissement de la PIO est supposé durer 5 à 7 jours. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** : Aucune étude spécifique des interactions avec d'autres médicaments n'a été effectuée avec AZOPT. Lors des études cliniques, AZOPT a été utilisé avec des préparations ophtalmiques d'analogues des prostaglandines et de timolol sans mettre en évidence d'interactions médicamenteuses. L'association d'AZOPT à des myotiques ou des agonistes adrénergiques n'a pas été évaluée au cours de traitements du glaucome. AZOPT est un inhibiteur de l'anhydrase carbonique qui, bien qu'administré par voie locale, présente une absorption systémique. Des déséquilibres acido-basiques ont été rapportés avec des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie orale. La possibilité d'interactions doit être envisagée chez les patients traités avec AZOPT. Les iso-enzymes cytochrome P-450 responsables du métabolisme du brinzolamide comprennent le CYP3A4 (principal), CYP2A6, CYP2C8 et CYP2C9. Il est supposé que les inhibiteurs du CYP3A4 tels que le kétoconazole, l'itraconazole, le clotrimazole, le ritonavir et la troléandomycine inhiberont le métabolisme du brinzolamide par le CYP3A4. Il est conseillé d'être prudent lorsque les inhibiteurs du CYP3A4 sont donnés simultanément. Cependant, l'élimination rénale étant la voie principale, l'accumulation de brinzolamide est improbable. Le brinzolamide

n'est pas un inhibiteur des iso-enzymes du cytochrome P-450. **Grossesse et allaitement** : **Grossesse** : Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation du brinzolamide chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir également Données de sécurité préclinique). AZOPT n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. **Allaitement** : On ne sait pas si le brinzolamide/métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Des études chez l'animal ont mis en évidence une excrétion du brinzolamide dans le lait maternel. Le brinzolamide ne sera utilisé lors de l'allaitement que si le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et le bénéfice du traitement pour la femme l'emportent sur les risques encourus. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** : Une vision floue provisoire ou d'autres troubles visuels peuvent diminuer l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines (voir également Effets indésirables). En cas de vision floue survenant lors de l'instillation, le patient doit attendre que sa vision redevienne normale avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine. Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie orale peuvent diminuer l'aptitude des patients âgés à réaliser des tâches nécessitant une vigilance mentale et/ou une coordination physique (voir également Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). **Effets indésirables** : Les effets indésirables liés au traitement les plus fréquemment rapportés au cours des études cliniques incluant plus de 1800 patients traités avec AZOPT en monothérapie ou en association avec du maléate de timolol 5 mg/ml, étaient : dysgueusie (5,8%) (goût amer ou inhabituel, voir description ci-dessous) et trouble de la vision, survenant de façon transitoire lors de l'instillation et durant de quelques secondes à quelques minutes (5,8 %) (voir également Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines). Les effets indésirables suivants ont été considérés comme liés au traitement, et sont classés de la façon suivante : très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rares ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$), très rares ($< 1/10000$) ou fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés dans l'ordre décroissant de gravité. Ces effets indésirables ont été obtenus sur la base des études cliniques ou des rapports spontanés après commercialisation. **Infections et infestations** : *Peu fréquentes* : rhinopharyngite, pharyngite, sinusite. *Fréquence indéterminée* : rhinite. **Affections hématologiques et du système lymphatique** : *Peu fréquentes* : diminution du nombre de globules rouges, augmentation du taux de chlorure dans le sang. **Affections du système immunitaire** : *Fréquence indéterminée* : hypersensibilité. **Affections psychiatriques** : *Peu fréquentes* : apathie, dépression, troubles de l'humeur, diminution de la libido, cauchemars, insomnie, nervosité. **Affections du système nerveux** : *Fréquentes* : dysgueusie, maux de tête. *Peu fréquentes* : somnolence, troubles de l'appareil locomoteur, amnésie, troubles de la mémoire, vertiges, paresthésie. *Fréquence indéterminée* : tremblements, hypoesthésie, agueusie. **Affections oculaires** : *Fréquentes* : blépharite, vision floue, irritation oculaire, douleur oculaire, œil sec, écoulement oculaire, prurit oculaire, sensation de corps étranger dans les yeux, hyperhémie oculaire. *Peu fréquentes* : érosion cornéenne, kératite, kératite ponctuée, kératopathie, dépôt oculaire, coloration cornéenne, atteinte de l'épithélium cornéen, augmentation de la pression intraoculaire, augmentation du ratio cup/disc du nerf optique, œdème cornéen, conjonctivite, gonflement oculaire, meibomite, diplopie, éblouissements, photophobie, photopsie, baisse d'acuité visuelle, conjonctivite allergique, ptérygion, pigmentation sclérale, asthénopie, gêne oculaire, sensation anormale dans l'œil, kératoconjonctivite sèche, hypoesthésie oculaire, kyste sous-conjonctival, hyperhémie conjonctivale, prurit des paupières, formation de croûtes sur le bord de la paupière, œdème de la paupière, augmentation du larmolement. *Fréquence indéterminée* : affection de la cornée, trouble visuel, allergie oculaire, madarose, affection de la paupière, érythème de la paupière. **Affections de l'oreille et du labyrinthe** : *Peu fréquentes* : tinnitus. *Fréquence indéterminée* : vertiges. **Affections cardiaques** : *Peu fréquentes* : détresse respiratoire, angine de poitrine, bradycardie, palpitations, rythme cardiaque irrégulier. *Fréquence indéterminée* : arythmie, tachycardie, hypertension, augmentation de la pression artérielle, accélération du rythme cardiaque. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : *Peu fréquentes* : dyspnée, hyperactivité bronchique, toux, épistaxis, douleur pharyngolaryngée, irritation de la gorge, congestion nasale, congestion des voies respiratoires supérieures, sécrétions rétro-nasales, rhinorrhée, éternuements, sécheresse nasale. *Fréquence indéterminée* : asthme. **Affections gastro-intestinales** : *Fréquentes* : bouche sèche. *Peu fréquentes* : oesophagite, diarrhée, nausée, vomissement, dyspepsie, douleur abdominale haute, gêne abdominale, maux d'estomac, flatulences, selles fréquentes, troubles gastro-intestinaux, hypoesthésie orale, paresthésie orale. **Affections hépato-biliaires** : *Fréquence indéterminée* : bilan hépatique anormal. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : *Peu fréquentes* : urticaire, rash, rash maculopapuleux, prurit généralisé, alopecie, tiraillements cutanés. *Fréquence indéterminée* : dermatite, érythème. Affections musculo-squelettiques et systémiques. *Peu fréquentes* : maux de dos, spasmes musculaires, myalgie. *Fréquence indéterminée* : arthralgie, douleur des extrémités. **Affections du rein et des voies urinaires** : *Peu fréquentes* : douleurs rénales. *Fréquence indéterminée* : pollakiurie. **Affections des organes de reproduction et du sein** : *Peu fréquentes* : dysfonction érectile. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : *Peu fréquentes* : douleurs, gêne thoracique, asthénie, fatigue, sensation de mal-être, sensation de nervosité, irritabilité. *Fréquence indéterminée* : douleur thoracique, œdème périphérique, malaise, résidu médicamenteux. **Lésions, intoxications et complications liées aux procédures** : *Peu fréquentes* : corps étranger dans l'œil. Au cours de petites études cliniques à court terme, approximativement 12,5% des patients pédiatriques ont présenté des effets indésirables, la majorité d'entre eux étant des effets oculaires locaux et non graves tels que hyperhémie conjonctivale, irritation oculaire, écoulement oculaire et augmentation du larmolement (voir également Propriétés pharmacodynamiques). L'effet indésirable systémique le plus fréquemment rapporté au cours des essais cliniques avec AZOPT a été la dysgueusie (goût amer ou inhabituel dans la bouche après instillation). Il est probablement dû au passage du collyre dans le nasopharynx par le canal nasolacrimal. L'occlusion nasolacrimal ou la fermeture douce des paupières après l'instillation peut aider à réduire l'incidence de cet effet (voir également Posologie et mode d'administration). AZOPT est un sulfonamide inhibiteur de l'anhydrase carbonique absorbé par voie systémique. Les effets gastro-intestinaux, affectant le système nerveux, hématologiques, rénaux et métaboliques sont généralement associés aux inhibiteurs de l'anhydrase carbonique systémiques. Les effets indésirables des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie orale peuvent être observés avec la voie locale. Aucun effet indésirable inattendu n'a été observé avec AZOPT utilisé en association avec le travoprost. Les effets indésirables observés avec le traitement concomitant ont été ceux rapportés avec chacune des substances actives prise séparément. **Surdosage** : Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Le traitement devra être symptomatique et général. Un déséquilibre hydro-électrolytique, le développement d'un état d'acidose et d'éventuels effets sur le système nerveux peuvent survenir. L'ionogramme (en particulier le potassium) et le pH sanguin doivent être surveillés. **PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES. Propriétés pharmacodynamiques** : Classe pharmacothérapeutique : Antiglaucomateux et myotiques, inhibiteurs de l'anhydrase carbonique. Code ATC : S01EC04. L'anhydrase carbonique (AC) est un enzyme retrouvé dans de nombreux tissus de l'organisme y compris dans l'œil. L'anhydrase carbonique catalyse la réaction réversible d'hydratation du dioxyde 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 bicarbonates, ce qui conduit à une réduction du transport de sodium et d'eau. Le résultat est une diminution de la pression intra-oculaire (PIO) qui est un facteur de risque majeur dans la pathogénie des altérations du nerf optique et de la perte du champ visuel d'origine glaucomateuse. Le brinzolamide, un inhibiteur de l'anhydrase carbonique II (AC-II), l'iso-enzyme prédominant de l'œil avec un CI_{50} *in vitro* de 3,2 nM et un K_i de 0,13 nM vis-à-vis de l'AC-II. L'effet d'AZOPT associé à l'analogie des prostaglandines travoprost sur la réduction de la PIO a été étudié. Après une période de 4 semaines de traitement par travoprost, les

patients qui avaient une PIO \geq 19 mmHg ont été randomisés afin de recevoir un traitement additionnel par brinzolamide ou par timolol. Des baisses supplémentaires de la PIO moyenne diurne, allant de 3,2 à 3,4 mmHg dans le groupe brinzolamide et de 3,2 à 4,2 mmHg dans le groupe timolol, ont été observées. L'incidence globale des effets indésirables oculaires non graves, représentés essentiellement par des signes d'irritation locale, a été plus élevée dans les groupes brinzolamide/travoprost. Les effets ont été modérés et n'ont pas modifié les taux de sortie d'études (voir également Effets indésirables). Une étude clinique a été conduite avec AZOPT chez 32 patients pédiatriques âgés de moins de 6 ans, pour lesquels un glaucome ou une hypertension oculaire avait été diagnostiqué. Certains patients n'avaient jamais reçu de médicament antiglaucomeux alors que d'autres en prenaient déjà. Pour les patients déjà traités, il n'y a pas eu de fenêtre thérapeutique avant initiation de la monothérapie avec AZOPT. Chez les patients naïfs (10 patients), l'efficacité d'AZOPT était similaire à celle observée préalablement chez les adultes, avec des réductions moyennes de PIO allant jusqu'à 5 mmHg. Chez les patients déjà sous médicaments antiglaucomeux (22 patients), la PIO moyenne a légèrement augmenté par rapport à la valeur initiale dans le groupe AZOPT.

Propriétés pharmacocinétiques : Après instillation oculaire, le brinzolamide est absorbé dans la circulation générale. En raison de sa forte affinité pour l'AC-II, le brinzolamide se distribue de façon importante dans les globules rouges et possède une demi-vie prolongée dans le sang total (moyenne d'environ 24 semaines). Chez l'homme, il se forme le métabolite N-déséthylbrinzolamide, qui se lie également à l'anhydrase carbonique et s'accumule dans les globules rouges. Ce métabolite se lie principalement à l'AC-I en présence de brinzolamide. Dans le plasma, les concentrations de brinzolamide et de N-déséthylbrinzolamide sont faibles et généralement inférieures au seuil de quantification de la méthode de dosage ($< 7,5$ ng/ml). La liaison aux protéines plasmatiques est peu importante (environ 60 %). Le brinzolamide est principalement éliminé par excrétion rénale (environ 60 %). Environ 20 % de la dose a été retrouvé dans les urines sous forme de métabolite. Le brinzolamide et le N-déséthylbrinzolamide sont les principaux composants retrouvés dans les urines avec des traces (< 1 %) de métabolites N-desméthoxypropyl et O-desméthyl. Dans une étude pharmacocinétique par administration orale, des volontaires sains ont reçu des gélules de brinzolamide à 1 mg, deux fois par jour, pendant une durée atteignant 32 semaines et l'activité de l'anhydrase carbonique a été déterminée dans les globules rouges afin d'évaluer le degré d'inhibition systémique de l'anhydrase carbonique. La saturation par le brinzolamide de l'AC-II érythrocytaire a été obtenue en 4 semaines (concentrations intra-érythrocytaires d'environ 20 μ M). Le N-déséthylbrinzolamide s'accumulait dans les globules rouges pour atteindre un état d'équilibre en 20-28 semaines, jusqu'à des concentrations de 6 à 30 μ M. A l'état d'équilibre, l'inhibition de l'activité de l'AC érythrocytaire totale était d'environ 70-75 %. Des sujets atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 60 ml/minute) ont reçu 1 mg de brinzolamide par voie orale deux fois par jour pendant une durée atteignant 54 semaines. Les concentrations érythrocytaires de brinzolamide étaient comprises entre 20 et 40 μ M à la quatrième semaine de traitement. A l'état d'équilibre, les concentrations érythrocytaires de brinzolamide et de son métabolite étaient respectivement comprises entre 22,0 et 46,1 μ M et 17,1 et 88,6 μ M. Les concentrations érythrocytaires en N-déséthylbrinzolamide étaient augmentées et l'activité de l'AC érythrocytaire totale était diminuée lorsque la clairance de la créatinine diminuait mais les concentrations érythrocytaires de brinzolamide et l'activité de l'AC-II restaient inchangées. Chez les sujets présentant l'insuffisance rénale la plus sévère, l'inhibition de l'activité de l'anhydrase carbonique totale était plus importante bien qu'inférieure à 90 % à l'état d'équilibre. Dans une étude utilisant la voie oculaire, à l'état d'équilibre, les concentrations érythrocytaires de brinzolamide étaient similaires à celles observées dans l'étude par voie orale, mais les concentrations du N-déséthylbrinzolamide étaient plus faibles. L'activité de l'anhydrase carbonique était environ à 40 à 70 % de sa valeur avant traitement.

Données de sécurité préclinique : Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité, de cancérogenèse n'ont pas révélé de risque particulier du brinzolamide pour l'homme. Des études de toxicité chez le lapin recevant des doses de brinzolamide allant jusqu'à 6 mg/kg/jour (125 fois la dose ophtalmique thérapeutique journalière recommandée) n'ont pas révélé d'effet sur le développement fœtal malgré une toxicité maternelle significative. Des études similaires chez le rat ont conduit à de légères réductions de l'ossification du crâne et des barres sternales des fœtus des mères recevant du brinzolamide aux doses de 18 mg/kg/jour (375 fois la dose humaine ophtalmique recommandée) ; ces réductions n'ont pas été observées à 6 mg/kg/jour. Ces résultats sont apparus à des doses entraînant des acidoses métaboliques avec diminution du gain de poids corporel des mères et diminution des poids fœtaux. Chez les petits de mères recevant du brinzolamide par voie orale, des diminutions dose dépendantes des poids fœtaux ont été observées, allant d'une légère diminution (environ 5-6%) à la dose de 2 mg/kg/jour à près de 14% à la dose de 18 mg/kg/jour. Pendant l'allaitement, la dose sans effet sur la portée était de 5 mg/kg/jour.

DONNÉES PHARMACEUTIQUES : Liste des excipients : Chlorure de benzalkonium, mannitol (E421), carbomère 974P, tyloxapol, édétate disodique, chlorure de sodium, acide chlorhydrique/hydroxyde de sodium (ajustement du pH) et eau purifiée.

Durée de conservation : 2 ans. 4 semaines après la première ouverture.

Précautions particulières de conservation : Ce médicament ne requiert pas de précaution particulière de conservation.

Nature et contenu de l'emballage extérieur : Flacon opaque en polyéthylène basse densité de 5 ml avec bouchon à vis en polypropylène (droptainer).

Précautions particulières d'élimination : Pas d'exigence particulière.

NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : EU/1/00/129/001 - CIP N° 3400935434975. Prix : 12,92 €. - Remb. Séc. Soc. à 65%. Collect.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE : Liste I.

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : ALCON Laboratories (UK) Ltd. – Pentagon Park - Boundary Way – Hemel Hempstead – Herts HP2 7UD- Royaume Uni.

REPRESENTANT LOCAL EN FRANCE : Laboratoires ALCON - 4, rue Henri Sainte-Claire Deville – F-92563 RUEIL-MALMAISON CEDEX.

DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE : Janvier 2012.