

Annexe I

**Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la / des
autorisation(s) de mise sur le marché**

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant le dorzolamide, les conclusions scientifiques sont les suivantes:

Des cas isolés de dyspnée ont été rapportés par la plupart des titulaires d'autorisations de mise sur le marché. Le laboratoire MSD a rapporté un total de 142 effets indésirables dont 31 au cours de la période de suivi. Si des informations limitées ont été fournies au cours de cette période, l'analyse des données cumulées montre que malgré quelques cas insuffisamment documentés ou présentant des facteurs confondants, un dechallenge positif (arrêt du dorzolamide seul) a été rapporté dans au moins 41 cas (disparition ou diminution de l'effet après arrêt du traitement) et un rechallenge positif a été rapporté pour 8 cas (réapparition ou augmentation de l'effet après réintroduction du traitement). Ces données témoignent d'une relation de cause à effet entre le dorzolamide et la dyspnée.

Un mécanisme d'action pharmacologique pourrait expliquer cette réaction indésirable sachant que le dorzolamide est un inhibiteur de l'anhydrase carbonique et qu'une absorption systémique est possible en cas d'administration oculaire.. En effet, les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique empêchent la réabsorption du NaHCO_3 dans le tubule proximal et induisent ainsi une excrétion de bicarbonate susceptible de provoquer une acidose métabolique par perte de base. La dyspnée est l'un des premiers signes de l'acidose métabolique. Il convient de noter que l'effet indésirable dyspnée figure déjà dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) d'autres spécialités ophtalmiques inhibiteurs de l'anhydrase carbonique.

Des cas isolés de *sensation de corps étranger dans l'œil* ont été rapportés par la plupart des titulaires d'autorisations de mise sur le marché. Le laboratoire MSD a rapporté un total de 43 effets indésirables sous le terme «sensation de corps étranger», et 44 sous le terme «sensation de corps étranger dans l'œil», dont 13 au cours de la période de suivi. Si des informations limitées ont été rapportées au cours de cette période, l'analyse des données cumulées montre que, dans la moitié des cas, le médecin ou le pharmacien a jugé l'effet comme étant lié au dorzolamide.

La sensation de corps étranger dans l'œil est un effet indésirable fréquemment rapporté pour les collyres. Cette sensation peut avoir de multiples origines, telles que des troubles cornéens, une réaction allergique, une inflammation oculaire ou une irritation oculaire. Ces trois dernières effets sont connus pour être induits par les collyres à base de dorzolamide. Puisque des effets indésirables d'irritation ou de rougeur oculaires étaient aussi associés au dorzolamide dans la plupart des cas rapportés, la sensation de corps étranger dans l'œil pourrait être un symptôme d'une réaction allergique ou d'une irritation oculaire et, par conséquent, serait indirectement liée à l'utilisation de dorzolamide.

Ainsi, compte tenu des données présentées dans les PSUR examinés, le PRAC a estimé que les modifications apportées aux informations sur le produit de médicaments contenant du dorzolamide étaient justifiées.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au dorzolamide, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant du dorzolamide demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisation(s) de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doit/doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant du dorzolamide sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande la modification des termes de ces autorisations de mise sur le marché en conséquence.

Annexe II

**Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des
médicament(s) autorisé(s) au niveau national**

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte **est souligné et en gras**, le texte supprimé ~~est barré~~)

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.8

Il convient d'ajouter l'effet indésirable) suivant au sein de la classe de systèmes d'organes « Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales » avec une fréquence indéterminée:

- **Dyspnée**

Il convient d'ajouter l'effet indésirable suivant au sein de la classe de systèmes d'organes « Affections oculaires » avec une fréquence indéterminée:

- **Sensation de corps étranger dans l'œil**

Notice

- Rubrique 4

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- **Difficulté respiratoire**

- **Sensation de corps étranger dans l'œil (impression d'avoir quelque chose dans l'œil)**

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh:	Réunion du CMDh de novembre 2016
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes:	22 décembre 2016
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché):	22 février 2017