

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Dorzolamide/Timolol EG 20 mg/ml + 5 mg/ml collyre en solution

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml contient 20 mg de dorzolamide (sous forme de chlorhydrate de dorzolamide) et 5 mg de timolol (sous forme de maléate de timolol).

Excipient(s) à effet notoire

Chaque ml de collyre en solution contient 0,075 mg de chlorure de benzalkonium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Collyre en solution.

Solution aqueuse claire, légèrement visqueuse et incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Dorzolamide/Timolol EG est indiqué dans le traitement de la pression intraoculaire élevée (PIO) chez les patients présentant un glaucome à angle ouvert, ou un glaucome pseudo-exfoliatif, lorsqu'une monothérapie par bêtabloquant administrée par voie locale est insuffisante.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose est d'une goutte de Dorzolamide/Timolol EG dans (le cul de sac conjonctival de(s)) l'œil (yeux) atteint(s), deux fois par jour.

En cas d'utilisation concomitante avec un autre collyre administré par voie locale, l'autre collyre doit être administré à 10 minutes d'intervalle au moins.

Les patients doivent être avertis de se laver les mains avant utilisation et d'éviter de mettre en contact le flacon avec l'œil ou les parties avoisinantes.

Afin d'assurer un dosage correct, l'embout du flacon ne peut être élargi.

Les patients doivent aussi être informés que les solutions ophtalmiques, incorrectement manipulées, peuvent être contaminées par des bactéries communes, connus pour entraîner des infections oculaires. L'usage de solutions contaminées peut provoquer des lésions graves de l'œil et par la suite une perte de la vision.

Les patients doivent être informés de la manipulation correcte des flacons ophtalmiques de Dorzolamide/Timolol EG.

Mode d'administration

1. Avant d'utiliser le produit pour la première fois, la languette de sécurité sur le goulot du flacon doit être intacte. Un espace entre le flacon et le bouchon est normal pour un flacon non ouvert.
2. Enlevez le bouchon de la bouteille.
3. Le patient doit incliner la tête vers l'arrière et tirer légèrement la paupière inférieure vers le bas pour former une petite poche entre la paupière et l'œil.
4. Il faut ensuite renverser le flacon et le presser jusqu'à ce qu'une seule goutte tombe dans l'œil.
NE TOUCHEZ PAS L'ŒIL OU LA PAUPIÈRE AVEC L'EMBOUT DU FLACON.
5. Si nécessaire, il convient de répéter les étapes 3 et 4 avec l'autre œil.
6. Il convient de remettre le bouchon et de refermer le flacon immédiatement après utilisation.

Le passage systémique est réduit par une occlusion nasolacrymale ou la fermeture des paupières pendant 2 minutes. Cette technique peut permettre une diminution des effets indésirables systémiques et une augmentation de l'efficacité locale.

Population pédiatrique

L'efficacité n'a pas été établie chez les enfants.

La tolérance chez l'enfant de moins de 2 ans n'a pas été établie (voir rubrique 5.1 pour plus d'informations sur la tolérance chez l'enfant de 2 ans ou plus et de moins de 6 ans).

4.3. Contre-indications

L'association dorzolamide/timolol est contre-indiquée chez les patients ayant:

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Une maladie réactive des voies aériennes, dont un asthme bronchique ou un antécédent d'asthme bronchique, ou une pneumopathie obstructive chronique sévère.
- Une bradycardie sinusale, une maladie du sinus, un bloc sino-auriculaire, un bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou du troisième degré, non contrôlé par un stimulateur cardiaque. Une insuffisance cardiaque patente, un choc cardiogénique
- Une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) ou une acidose hyperchlorémique

Les contre-indications ci-dessus proviennent de celles de chacun des constituants et ne sont pas uniquement spécifiques de l'association.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Comme les autres médicaments à usage ophtalmique administrés par voie locale, ce médicament peut passer dans la circulation générale.

A cause de la substance bêta-adrénergique timolol, les mêmes types d'effets indésirables cardiovasculaires, pulmonaires et autres que ceux observés avec les bêtabloquants pris par voie générale peuvent survenir.

L'incidence des effets indésirables systémiques après une administration ophtalmique par voie locale est inférieure à celle après une administration par voie générale. Pour la réduction de l'absorption systémique, voir 4.2.

Affections cardiaques

Chez les patients souffrant de maladies cardiovasculaires (p. ex. maladie cardiaque coronarienne, angor de Prinzmetal et insuffisance cardiaque) et d'hypotension, un traitement par bêtabloquants doit être évalué d'un œil critique et une thérapie avec d'autres substances actives doit être envisagée. Les patients souffrant de maladies cardiovasculaires doivent être surveillés pour des signes de détérioration de ces maladies et des réactions indésirables.

En raison de son effet négatif sur le temps de conduction, les bêtabloquants ne seront donnés qu'avec prudence aux patients présentant un bloc cardiaque du premier degré.

Des réactions cardiaques, y compris le décès en association avec l'insuffisance cardiaque, ont été rapportées suivant une administration par maléate de timolol.

Affections vasculaires

Les patients souffrant de troubles/affections sévères de la circulation périphérique (c.à.d. formes sévères de la maladie de Raynaud ou du syndrome de Raynaud) doivent être traités avec prudence.

Affections respiratoires

Des réactions respiratoires, y compris le décès par bronchospasme chez des patients asthmatiques ont été rapportées après administration de certains bêtabloquants ophtalmiques.

L'association dorzolamide/timolol doit être utilisée avec précaution chez les patients souffrant d'une maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) légère à modérée et uniquement lorsque le bénéfice potentiel contrebalance le risque potentiel.

Insuffisance hépatique

Le collyre en solution de dorzolamide/timolol n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique et doit donc être utilisé avec précaution chez de tels patients.

Immunologie et hypersensibilité

Comme les autres médicaments à usage ophtalmique administrés par voie locale, ce médicament peut passer dans la circulation générale. Le dorzolamide est un sulfonamide. Par conséquent, les mêmes types d'effets indésirables que ceux observés avec les sulfonamides par voie générale peuvent survenir par voie locale, incluant des réactions sévères telles que syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique. En cas de réactions graves ou d'hypersensibilité, ce médicament doit être arrêté.

Des effets indésirables oculaires locaux, identiques à ceux observés avec le collyre à base de chlorhydrate de dorzolamide ont été observés avec le collyre en solution de dorzolamide/timolol. Si de telles réactions surviennent, l'arrêt de l'association dorzolamide/timolol doit être envisagé.

Réactions anaphylactiques

Les patients prenant des bêtabloquants et ayant des antécédents d'atopie ou des antécédents de réactions anaphylactiques sévères à divers allergènes peuvent avoir des réactions plus intenses lors d'une provocation par contacts répétés avec ces allergènes et ne pas réagir à la dose habituelle d'adrénaline utilisée pour traiter des réactions anaphylactiques.

Traitement concomitant

Il n'est pas recommandé d'associer:

- le dorzolamide et les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique oraux
- les inhibiteurs bêta-adrénergiques locaux.

Arrêt du traitement

Comme avec les bêtabloquants utilisés par voie générale, s'il est nécessaire d'arrêter le timolol à usage ophtalmique chez des patients ayant une maladie coronarienne, le traitement sera interrompu progressivement.

Autres effets des bêtabloquants

Hypoglycémie/diabète

Les bêtabloquants doivent être administrés avec précaution chez les patients présentant une hypoglycémie spontanée ou aux patients souffrant d'un diabète instable, étant donné que les bêtabloquants peuvent masquer les signes et symptômes d'une hypoglycémie aiguë.

Les bêtabloquants peuvent également masquer les signes d'une hyperthyroïdie. Un arrêt brutal du traitement par bêtabloquants peut précipiter une aggravation des symptômes.

Le traitement par bêtabloquants peut aggraver les symptômes d'une myasthénie grave.

Autres bêtabloquants

L'effet sur la pression intraoculaire ou les effets connus sur le bêtablocage systémique peuvent être renforcés lorsque le timolol est administré à des patients déjà traités par un bêtabloquant systémique. La réaction de ces patients doit être étroitement observée. L'utilisation de deux bêtabloquants à usage local n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Autres effets de l'inhibition de l'anhydrase carbonique

Le traitement par inhibiteurs de l'anhydrase carbonique oraux a été associé à des lithiases urinaires résultant de troubles acido-basiques, particulièrement chez des patients ayant un antécédent de calculs rénaux. Même si l'on n'a pas observé de troubles acido-basiques avec le collyre en solution de dorzolamide/timolol, des lithiases urinaires ont été rarement rapportées. Etant donné que l'association dorzolamide/timolol contient un inhibiteur de l'anhydrase carbonique local qui est absorbé par voie générale, les patients ayant un antécédent de calculs rénaux peuvent présenter un risque accru de lithiases urinaires lors de l'utilisation de l'association dorzolamide/timolol.

Autres

La prise en charge des patients ayant un glaucome aigu par fermeture de l'angle nécessite, en plus des agents hypotenseurs oculaires, d'autres mesures thérapeutiques. Le collyre en solution de dorzolamide/timolol n'a pas été étudié chez les patients porteurs d'un glaucome aigu par fermeture de l'angle.

Maladies de la cornée

Des œdèmes cornéens et des décompensations irréversibles de la cornée ont été décrits chez des patients présentant une altération chronique préexistante de la fonction cornéenne et/ou ayant des antécédents de chirurgie intraoculaire lorsqu'ils sont traités par dorzolamide.

Les bêtabloquants ophtalmiques peuvent induire une sécheresse des yeux.

Les patients souffrant de maladies de la cornée doivent être traités avec prudence.

Décollement de la choroïde

Des décollements de la choroïde ont été rapportés lors de l'administration de traitements diminuant la sécrétion de l'humeur aqueuse (p. ex. le timolol, l'acétazolamide) après des procédures filtrantes.

Comme avec d'autres antiglaucomateux, on a observé chez certains patients une diminution de la réponse au maléate de timolol en collyre lors d'un traitement prolongé. Cependant, dans des études cliniques au cours desquelles 164 patients ont été suivis pendant au moins trois ans, aucune différence significative de la pression intraoculaire moyenne n'a été observée après stabilisation initiale.

Anesthésie chirurgicale

Les préparations ophtalmologiques bêtabloquants peuvent bloquer les effets bêta-agonistes systémiques de p. ex. l'adrénaline. L'anesthésiologiste doit être informé de l'utilisation de timolol par le patient.

Utilisation de lentilles de contact

Dorzolamide/Timolol EG contient du chlorure de benzalkonium sous forme de conservateur, qui peut provoquer une irritation oculaire. Le chlorure de benzalkonium est connu pour colorer les lentilles de contact souples. Retirez les lentilles de contact avant l'instillation du collyre et attendez au moins 15 minutes avant de les remettre.

Le chlorure de benzalkonium est connu pour provoquer une irritation des yeux, des symptômes du syndrome de l'œil sec et peut affecter le film lacrymal et la surface de la cornée. Doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'œil sec et ceux présentant un risque d'endommagement de la cornée. Les patients doivent être surveillés en cas d'utilisation prolongée.

Population pédiatrique

Voir rubrique 5.1.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude spécifique d'interactions médicamenteuses n'a été réalisée avec le collyre en solution de dorzolamide/timolol.

Dans les études cliniques, le collyre en solution de dorzolamide/timolol a été utilisé en concomitance avec les médicaments systémiques suivants sans interaction indésirable patente: inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, inhibiteurs calciques, diurétiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens dont l'acide acétylsalicylique, et des hormones (p. ex. estrogènes, insuline, thyroxine).

Il existe un risque d'effets additifs provoquant une hypotension et/ou une bradycardie marquée lorsqu'une solution de bêtabloquants ophtalmiques est administré en même temps que des inhibiteurs calciques par voie orale, des bêtabloquants, des antiarythmiques (y compris l'amiodarone), des glycosides digitaliques, des parasymphomimétiques, de la guanéthidine et des inhibiteurs des monoamine oxydase (MAO).

Une potentialisation des effets systémiques bêtabloquants (p. ex. diminution de la fréquence cardiaque, dépression) a été rapportée lors de traitements associant les inhibiteurs du CYP2D6 (p. ex. quinidine, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine [p. ex. fluoxétine, paroxétine]) et le timolol.

Le dorzolamide, constituant de l'association dorzolamide/timolol, est un inhibiteur de l'anhydrase carbonique qui, bien qu'administré par voie locale, passe dans la circulation générale. Dans les études cliniques, le chlorhydrate de dorzolamide en collyre n'a pas provoqué de déséquilibre acido-basique. Néanmoins, ces troubles ont été rapportés sous inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie orale et ont, dans certains cas, provoqué des interactions médicamenteuses (p. ex., toxicité associée à de fortes doses de salicylés). En conséquence, la possibilité de telles interactions médicamenteuses doit être envisagée chez les patients traités par l'association dorzolamide/timolol.

De la mydriase résultant de l'utilisation concomitante de bêtabloquants ophtalmiques et d'adrénaline (épinéphrine) a été occasionnellement rapportée.

Les bêtabloquants peuvent augmenter l'effet hypoglycémiant des antidiabétiques.

Les bêtabloquants par voie orale peuvent exacerber le rebond de l'hypertension artérielle qui peut suivre l'arrêt de la clonidine.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'association dorzolamide/timolol ne doit pas être utilisée pendant la grossesse.

Dorzolamide

Il n'y a pas de données cliniques disponibles sur l'exposition au dorzolamide de la femme enceinte. Le dorzolamide a entraîné des effets tératogènes chez le lapin à des doses maternotoxiques (voir rubrique 5.3).

Timolol

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de timolol chez la femme enceinte. Le timolol ne sera pas utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue. Pour réduire l'absorption systémique, voir rubrique 4.2.

Des études épidémiologiques n'ont révélé aucun effet de malformation. Par contre, elles mettent en évidence un risque de retard de croissance intra-utérine, lorsque les bêtabloquants sont administrés par voie orale. En outre, des signes et symptômes de bêtablocage (p. ex. bradycardie, hypotension, détresse respiratoire et hypoglycémie) ont été observés chez le nouveau-né lorsque les bêtabloquants étaient administrés jusqu'à l'accouchement. Si l'association dorzolamide/timolol est administrée

jusqu'à l'accouchement, le nouveau-né doit être surveillé attentivement durant les premiers jours de la vie.

Allaitement

Il n'y a pas de données concernant l'excrétion de dorzolamide dans le lait maternel chez les êtres humains. Chez des rates en période de lactation recevant du dorzolamide, on a observé une diminution du poids chez les descendants.

Les bêtabloquants sont excrétés dans le lait maternel. Toutefois, à des doses thérapeutiques, on ne s'attend pas à ce que des quantités suffisantes de timolol sous la forme de collyre soient retrouvées dans le lait maternel pour qu'elles provoquent des symptômes cliniques de bêtablocage chez l'enfant. Pour la réduction de l'absorption systémique, voir rubrique 4.2.

L'association dorzolamide/timolol ne sera pas utilisée pendant l'allaitement.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur l'effet du dorzolamide et du timolol sur la fertilité.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune étude sur la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été menée. Des effets indésirables possibles tels que vision trouble, peuvent altérer l'aptitude de certains patients à conduire et/ou à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Dans les études cliniques, aucun effet indésirable spécifique de l'association dorzolamide/timolol n'a été observé; les effets indésirables ont été limités à ceux précédemment rapportés avec le chlorhydrate de dorzolamide et/ou le maléate de timolol. En général, les effets indésirables fréquents étaient légers et n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement.

Au cours des études cliniques, 1.035 patients ont été traités par le collyre en solution de dorzolamide/timolol. Approximativement 2,4% de tous les patients ont arrêté le traitement par le collyre en solution de dorzolamide/timolol en raison d'événements indésirables oculaires locaux et approximativement 1,2% de tous les patients ont arrêté le traitement en raison d'événements indésirables locaux évocateurs d'allergie ou d'hypersensibilité (tels que inflammation de la paupière et conjonctivite).

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec le collyre en solution de dorzolamide/timolol ou l'un de ses composants soit au cours des études cliniques soit depuis la mise sur le marché:

[Très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$, $1/1.000$), très rare ($< 1/10.000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)].

Affections du système nerveux et affections psychiatriques:

Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution:

Fréquent: céphalées*

Rare: étourdissements*, paresthésies*

Maléate de timolol, collyre en solution:

Fréquent: céphalées*

Peu fréquent: étourdissements*, dépression*

Rare: insomnies*, cauchemars*, pertes de mémoire, paresthésies*, aggravation des signes et symptômes de myasthénie grave, diminution de la libido*, accidents vasculaires cérébraux*

Fréquence indéterminée: hallucination[#]

Affections oculaires:

Dorzolamide/timolol, collyre en solution:

Très fréquent: brûlures et picotements

Fréquent: injection conjonctivale, vision trouble, érosion de la cornée, démangeaisons oculaires, larmoiement

Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution:

Fréquent: inflammation palpébrale*, irritation palpébrale*

Peu fréquent: iridocyclite*

Rare: irritation incluant rougeur*, douleur*, lésions croûteuses palpébrales*, myopie transitoire (qui a disparu à l'arrêt du traitement), œdème cornéen*, hypotonie oculaire*, décollement de la choroïde (après traitement chirurgical)*

Fréquence indéterminée: Sensation de corps étranger dans l'œil

Maléate de timolol, collyre en solution:

Fréquent: signes et symptômes d'irritation oculaire comprenant blépharites*, kératites*, hypoesthésie et sécheresse oculaire*

Peu fréquent: troubles visuels comprenant des modifications de la réfraction (dus parfois à l'arrêt du traitement par les myotiques)*

Rare: ptosis, diplopie, décollement de la choroïde (après traitement chirurgical)*

Affections de l'oreille et du labyrinthe:

Maléate de timolol, collyre en solution:

Rare: sifflements d'oreille*

Affections cardiaques et vasculaires:

Dorzolamide/timolol, collyre en solution:

Rare: palpitations

Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution:

Fréquence indéterminée: tachycardie, hypertension

Maléate de timolol, collyre en solution:

Peu fréquent: bradycardie*, syncope*

Rare: hypotension*, douleur thoracique*, œdème*, arythmie*, insuffisance cardiaque congestive*, bloc auriculo-ventriculaire*, arrêt cardiaque*, ischémie cérébrale, claudication, phénomène de Raynaud*, froideur des extrémités

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:

Dorzolamide/timolol, collyre en solution:

Fréquent: sinusite

Rare: essoufflement, insuffisance respiratoire, rhinite

Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution:

Rare: épistaxis*

Fréquence indéterminée: dyspnée

Maléate de timolol, collyre en solution:

Peu fréquent: dyspnée*

Rare: bronchospasme (surtout chez les patients ayant une maladie bronchospastique préexistante)*, toux*

Affections gastro-intestinales:

Dorzolamide/timolol, collyre en solution:

Très fréquent: altération du goût

Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution:

Fréquent: nausées*

Rare: irritation de la gorge, sécheresse de la bouche*

Maléate de timolol, collyre en solution:

Peu fréquent: nausées*, dyspepsie*

Rare: diarrhée, sécheresse buccale*

Affections de la peau et du tissu sous-cutané:

Dorzolamide/timolol, collyre en solution:

Rare: dermatite de contact, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique

Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution:

Rare: rash*

Maléate de timolol, collyre en solution:

Rare: alopecie*, éruptions psoriasiformes ou aggravation d'un psoriasis*

Affections musculo-squelettiques et systémiques:

Maléate de timolol, collyre en solution:

Rare: lupus érythémateux disséminé

Affections du rein et des voies urinaires:

Dorzolamide/timolol, collyre en solution:

Peu fréquent: lithiase urinaire

Affections des organes de reproduction et du sein:

Maléate de timolol, collyre en solution:

Rare: maladie de La Peyronie*

Troubles généraux et anomalies au site d'administration:

Dorzolamide/timolol, collyre en solution:

Rare: signes et symptômes de réactions allergiques systémiques, dont angio-œdème, urticaire, prurit, rash, anaphylaxie, rarement bronchospasme

Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution:

Fréquent: asthénie/fatigue*

Maléate de timolol, collyre en solution:

Peu fréquent: asthénie/fatigue*

* Ces effets indésirables ont également été observés avec le collyre en solution de dorzolamide/timolol depuis sa mise sur le marché.

Effets indésirables observés avec timolol.

Examens biologiques

Le collyre en solution de dorzolamide/timolol n'a pas été associé à des troubles électrolytiques cliniquement significatifs dans les études cliniques.

Comme les autres médicaments à usage ophtalmique administrés par voie locale, le timolol est absorbé dans la circulation systémique. Par conséquent, les mêmes types d'effets indésirables que ceux observés avec les bêtabloquants systémiques peuvent survenir. L'incidence des effets indésirables systémiques suivant une administration ophtalmique par voie locale est inférieure à celle après une administration systémique. Les effets indésirables signalés incluent les réactions observées au sein du groupe de bêtabloquants ophtalmiques.

Des effets indésirables supplémentaires ont été observés avec des bêtabloquants ophtalmiques et peuvent survenir avec l'association dorzolamide/timolol (fréquence indéterminée):

Affections du métabolisme et de la nutrition:

Fréquence indéterminée: hypoglycémie

Affections cardiaques:

Fréquence indéterminée: insuffisance cardiaque

Affections gastro-intestinales:

Fréquence indéterminée: douleur abdominale, vomissements

Affections musculo-squelettiques et systémiques:

Fréquence indéterminée: myalgie

Affections des organes de reproduction et du sein:

Fréquence indéterminée: dysfonction sexuelle

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

Belgique

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) – Division Vigilance – Boîte Postale 97 – B-1000 Bruxelles Madou
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9. Surdosage

Il n'existe pas de données chez l'homme concernant un surdosage par ingestion accidentelle ou volontaire du collyre en solution de dorzolamide/timolol.

Il y a eu des cas de surdosage accidentel avec le maléate de timolol en collyre se traduisant par des effets systémiques identiques à ceux observés avec les bêtabloquants par voie générale tels que étourdissements, céphalées, dyspnée, bradycardie, bronchospasme, et arrêt cardiaque. Les signes et symptômes auxquels on peut le plus souvent s'attendre avec un surdosage en dorzolamide sont un déséquilibre électrolytique, l'apparition d'une acidose et des effets possibles sur le système nerveux central.

Il n'existe qu'un nombre limité de données disponibles chez l'homme concernant un surdosage par ingestion accidentelle ou volontaire de chlorhydrate de dorzolamide. Suite à l'ingestion orale, une

somnolence a été rapportée. En application locale, les effets suivants ont été rapportés: nausées, étourdissements, céphalées, fatigue, rêves anormaux et dysphagie.

Le traitement doit être symptomatique et adapté. Les taux d'électrolytes sériques (en particulier le potassium) et de pH sanguin doivent être surveillés. Les études ont montré que le timolol n'est pas facilement dialysable.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antiglaucomateux et myotiques, bêtabloquants, Timolol, associations, code ATC: S01ED51

Mécanisme d'action

Le collyre en solution de dorzolamide/timolol est une association de deux constituants: le chlorhydrate de dorzolamide et le maléate de timolol. Chacun de ces deux constituants diminue la pression intraoculaire élevée en réduisant la sécrétion d'humeur aqueuse, mais par un mécanisme d'action différent.

Le chlorhydrate de dorzolamide est un puissant inhibiteur de l'anhydrase carbonique humaine de type II. L'inhibition de l'anhydrase carbonique dans les procès ciliaires de l'œil diminue la sécrétion d'humeur aqueuse, en ralentissant probablement la formation des ions bicarbonates avec une diminution secondaire du transport du sodium et des liquides. Le maléate de timolol est un bêtabloquant non cardio-sélectif. Le mécanisme d'action précis du maléate de timolol dans la réduction de la pression intraoculaire n'est pas clairement établi à l'heure actuelle, bien qu'une étude avec la fluorescéine et des études de tonographie indiquent que l'action principale peut être liée à une réduction de la formation de l'humeur aqueuse. Cependant, dans quelques études, une augmentation légère de l'écoulement de l'humeur aqueuse a également été observée. L'association de ces deux agents a un effet additif sur la réduction de la pression intraoculaire par rapport à chacun des constituants administrés séparément.

Après administration locale, le collyre en solution de dorzolamide/timolol diminue l'élévation de la pression intraoculaire, associée ou non à un glaucome. Une pression intraoculaire élevée est un facteur de risque majeur dans la pathogénie des altérations du nerf optique et de la perte du champ visuel due au glaucome.

Le collyre en solution de dorzolamide/timolol réduit la pression intraoculaire sans avoir les effets indésirables des myotiques comme la cécité nocturne, les spasmes d'accommodation et la contraction pupillaire.

Effets pharmacodynamiques

Effets cliniques:

Patients adultes

Des études cliniques allant jusqu'à 15 mois ont été menées pour comparer l'effet sur la réduction de la PIO du collyre en solution de dorzolamide/timolol, administré deux fois par jour (le matin et le soir au coucher), par rapport à celui de timolol 0,5% et de dorzolamide 2,0% seuls ou en association, chez des patients présentant un glaucome ou une hypertension oculaire et pour lesquels un traitement associé a été considéré dans les essais comme adapté. Des patients non traités et des patients insuffisamment contrôlés par le timolol en monothérapie ont été inclus. La majorité des patients étaient traités par bêtabloquant par voie locale en monothérapie avant d'être enrôlés dans l'étude. Dans une analyse groupée des études, l'effet du collyre en solution de dorzolamide/timolol administré deux fois par jour sur la réduction de la PIO était supérieur à celui d'une monothérapie par dorzolamide 2% administré trois fois par jour ou timolol 0,5% administré deux fois par jour. L'effet du collyre en solution de dorzolamide/timolol administré deux fois par jour sur la réduction de la PIO était similaire à celui d'un traitement concomitant de dorzolamide et de timolol administrés deux fois par jour. L'effet du collyre

en solution de dorzolamide/timolol administré deux fois par jour sur la réduction de la pression intraoculaire a été démontré à différents moments de la journée et cet effet s'est maintenu pendant l'administration au long cours.

Utilisation chez la population pédiatrique

Une étude contrôlée de 3 mois a été conduite, avec comme objectif principal de documenter la tolérance du chlorhydrate de dorzolamide en solution ophtalmique à 2% chez l'enfant de moins de 6 ans. Dans cette étude, 30 patients de 2 ans ou plus et de moins de 6 ans, dont la pression intraoculaire n'était pas contrôlée de façon suffisante par dorzolamide ou timolol en monothérapie ont reçu le collyre en solution de dorzolamide/timolol dans une phase en ouvert. L'efficacité chez ces patients n'a pas été établie. Dans ce petit groupe de patients, l'administration biquotidienne du collyre en solution de dorzolamide/timolol a généralement été bien tolérée, 19 patients ayant terminé le traitement et 11 l'ayant arrêté pour intervention chirurgicale, modification du traitement médical, ou autres raisons.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Chlorhydrate de dorzolamide:

Contrairement aux inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie orale, l'administration locale de chlorhydrate de dorzolamide permet une action directe du médicament sur l'œil à des doses substantiellement plus basses et donc une exposition systémique plus faible. Dans les essais cliniques, la conséquence a été une réduction de la PIO sans perturbation de l'équilibre acido-basique ni les troubles hydroélectrolytiques caractéristiques des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique administrés par voie orale.

Par voie locale, le dorzolamide passe dans la circulation générale. Pour évaluer la possibilité d'une inhibition de l'anhydrase carbonique systémique après administration locale, les concentrations du médicament et de ses métabolites ont été mesurées dans les globules rouges et le plasma, ainsi que l'inhibition de l'anhydrase carbonique dans les globules rouges. Lors d'une administration chronique, le dorzolamide s'accumule dans les globules rouges par suite d'une liaison sélective à l'AC-II alors que des concentrations extrêmement faibles du médicament sous forme libre sont maintenues dans le plasma. La molécule mère est transformée en métabolite N-déséthyl, qui inhibe l'AC-II de façon moins puissante que la molécule mère mais inhibe aussi une isoenzyme moins active (l'AC-I). Ce métabolite s'accumule également dans les globules rouges où il se lie surtout avec l'AC-I. Le dorzolamide se fixe modérément aux protéines plasmatiques (environ 33%). Le dorzolamide est surtout excrété inchangé dans les urines; son métabolite est aussi éliminé dans les urines. Après le traitement, le dorzolamide se libère des globules rouges de façon non linéaire, ce qui entraîne une diminution rapide de la concentration initiale du médicament suivie d'une phase d'élimination plus lente avec une demi-vie d'environ quatre mois.

Lorsque le dorzolamide a été administré par voie orale pour simuler une exposition systémique maximale consécutive à une administration oculaire locale au long cours, l'état d'équilibre a été atteint dans les 13 semaines. A l'état d'équilibre, il n'y avait virtuellement pas de médicament sous forme libre ni de métabolite dans le plasma; l'inhibition de l'AC dans les globules rouges a été inférieure à celle nécessaire à l'obtention d'un effet pharmacologique sur la fonction rénale ou la respiration. Des résultats identiques de pharmacocinétique furent observés après administration locale prolongée de chlorhydrate de dorzolamide. Néanmoins, quelques patients âgés présentant une insuffisance rénale (clairance de la créatinine estimée à 30-60 ml/min.) ont eu des concentrations en métabolite plus élevées dans les globules rouges, mais aucune différence significative sur l'inhibition de l'anhydrase carbonique et aucun effet indésirable systémique cliniquement significatif n'ont été imputés directement à ces données.

Maléate de timolol:

Dans une étude sur les concentrations plasmatiques du médicament chez six patients, l'exposition systémique au timolol fut déterminée après administration locale de maléate de timolol solution

ophtalmique à 0,5% deux fois par jour. Les concentrations maximales plasmatiques moyennes après la prise du matin étaient de 0,46 ng/ml et de 0,35 ng/ml après la prise de l'après-midi.

5.3. Données de sécurité préclinique

Le profil de tolérance oculaire et générale des constituants pris séparément est bien établi.

Dorzolamide

Chez des lapins ayant reçu des doses maternotoxiques de dorzolamide associées à une acidose métabolique, des malformations des corps vertébraux ont été observées.

Timolol

Des études chez l'animal n'ont pas montré d'effets tératogènes.

De plus, on n'a observé aucun effet indésirable oculaire chez des animaux traités par voie locale avec du chlorhydrate de dorzolamide et du maléate de timolol en solution ophtalmique administrés seuls ou simultanément. Les études *in vitro* et *in vivo* effectuées avec chacun des constituants n'ont pas révélé de pouvoir mutagène. Par conséquent, aucun risque significatif en matière de tolérance n'est attendu chez l'homme aux doses thérapeutiques de collyre en solution de dorzolamide/timolol.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Mannitol (E421)
Hydroxyéthylcellulose
Citrate de sodium (E331)
Hydroxyde de sodium (E524) (pour ajustement du pH)
Chlorure de benzalkonium
Eau pour préparations injectables

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

Après la première ouverture: 28 jours

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon à usage ophtalmique, blanc, opaque, en polyéthylène de moyenne densité, muni d'un embout compte-gouttes LDPE et d'un bouchon à vis en HDPE avec languette de sécurité dans un emballage en carton.

Conditionnements: 1, 3 ou 6 flacons avec 5 ml chacun.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b22
1020 Bruxelles

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE391447

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 11/05/2011
Date de dernier renouvellement: 07/11/2017

10. DATE D'APPROBATION/DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 02/2023.
Date de mise à jour du texte: 02/2023.