

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TensocViatris 20 mg/ml + 5 mg/ml collyre

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 à effet notoire

Chaque ml du collyre en solution contient 0,15 mg de chlorure de benzalkonium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Collyre en solution (collyre).

Solution aqueuse transparente, légèrement visqueuse, incolore, dont le pH est compris entre 5,4 et 5,8 et dont l'osmolarité se situe entre 242 et 323 mOsmol/kg.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

TensocViatris est indiqué dans le traitement de la pression intra-oculaire (PIO) élevée chez les patients présentant un glaucome à angle ouvert ou un glaucome pseudoexfoliatif lorsqu'une monothérapie par bêtabloquant topique n'est pas suffisante.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose est d'une goutte de TensocViatris dans le cul-de-sac conjonctival de l'œil (ou des yeux) atteint(s), deux fois par jour.

En cas d'utilisation concomitante avec un autre collyre,, l'autre produit doit être administré à au moins dix minutes d'intervalle.

Les patients doivent être avertis de se laver les mains avant utilisation de ce collyre et d'éviter de mettre en contact l'embout du récipient avec l'oeil ou les parties avoisinantes. Afin de garantir le bon dosage, l'embout compte-gouttes ne doit pas être élargi.

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

Les patients doivent être informés de la manipulation correcte des récipients.

Instructions pour l'utilisation :

1. Lavez-vous les mains.

2. Ouvrez le récipient. Veillez tout particulièrement à ce que l'extrémité du récipient compte-gouttes ne touche ni votre oeil ni la peau qui l'entoure, ni vos doigts.
3. Penchez la tête en arrière et renversez le récipient au-dessus de votre oeil.
4. Tirez la paupière inférieure vers le bas et levez les yeux. Pressez doucement le récipient et laissez tomber une goutte dans l'espace entre la paupière inférieure et l'oeil.
5. Appuyez avec un doigt sur le coin de votre oeil, contre le nez, ou fermez les paupières pendant 2 minutes. Ce geste empêche le médicament de pénétrer plus loin dans l'organisme.
6. Recommencez les étapes 3 à 5 pour l'autre oeil si votre médecin vous l'a prescrit.
7. Remettez le bouchon et fermez le récipient soigneusement.

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 l'enfant.

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

TensocViatriis est contre-indiqué chez les patients souffrant :

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

Ce qui précède est basé sur les composants et n'est pas spécifique à la combinaison.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions cardiovasculaires/respiratoires

Comme c'est le cas avec d'autres produits ophtalmiques topiques, l'association dorzolamide/timolol peut faire l'objet d'une absorption systémique. À cause de son composant bêta-adrénergique, le timolol, les mêmes types de réactions indésirables cardiovasculaires et pulmonaires et autres que l'on observe avec les bêtabloquants systémiques peuvent se produire. L'incidence des effets indésirables systémiques est plus faible après administration ophtalmique topique qu'après administration systémique. Pour réduire l'absorption systémique, voir rubrique 4.2.

Affections cardiaques :

Chez les patients présentant des maladies cardiaques (par ex., coronaropathie, angor de Prinzmetal et insuffisance cardiaque) et une hypotension, le traitement par bêtabloquants doit faire l'objet d'une évaluation critique et un traitement avec d'autres substances actives doit être envisagé. Chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires, il faut surveiller l'apparition de signes de détérioration de ces maladies et d'effets indésirables. En raison de leur effet négatif sur le temps de conduction, les bêtabloquants ne doivent être administrés qu'avec prudence aux patients présentant un bloc cardiaque du premier degré.

Affections vasculaires :

Les patients présentant des troubles circulatoires périphériques sévères (c.-à-d. des formes sévères de la maladie de Raynaud ou un syndrome de Raynaud) doivent être traités avec prudence.

Affections respiratoires :

Des réactions respiratoires, y compris le décès dû à un bronchospasme chez des patients asthmatiques, ont été rapportées après l'administration de certains bêtabloquants ophtalmiques

TensocViatris doit s'utiliser avec prudence chez les patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) légère/modérée, et uniquement si le bénéfice potentiel l'emporte sur le risque potentiel encouru.

Insuffisance hépatique

Ce médicament n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique et doit dès lors être utilisé avec précaution chez ces patients.

Immunologie et hypersensibilité

Comme c'est le cas avec d'autres produits ophtalmiques topiques, ce médicament peut faire l'objet d'une absorption systémique. Le dorzolamide contient un groupe sulfonamido qui existe également chez les sulfonamides. Dès lors, les mêmes types de réactions indésirables observées avec l'administration systémique de sulfamides peuvent se produire lors d'une application topique, y compris des réactions sévères telles qu'un syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique. Si des signes de réactions graves ou d'hypersensibilité se produisent, l'utilisation de cette préparation doit être interrompue.

Des effets indésirables oculaires locaux, similaires à ceux observés avec les collyres de chlorhydrate de dorzolamide, ont été observés avec ce médicament. Si de telles réactions se produisent, il faut envisager d'arrêter l'administration de ce médicament.

Lorsqu'ils prennent des bêtabloquants, les patients avec antécédents d'atopie ou de réaction anaphylactique sévère à divers allergènes peuvent être plus réactifs à une provocation répétée, avec de tels allergènes. Ces patients pourraient ne pas répondre aux doses habituelles d'adrénaline utilisées pour traiter les réactions anaphylactiques.

Traitement concomitant

L'effet sur la pression intraoculaire ou les effets connus du blocage bêta systémique peuvent être potentialisés lorsque le timolol est administré à des patients qui reçoivent déjà un bêtabloquant systémique. La réponse de ces patients doit être suivie de près. L'utilisation de deux bêtabloquants topiques n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

L'utilisation du dorzolamide et des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique oraux n'est pas recommandée.

Arrêt du traitement

Comme c'est le cas avec les bêtabloquants systémiques, si un arrêt du timolol ophtalmique est nécessaire chez des patients atteints de maladie coronarienne, le traitement doit être arrêté progressivement.

Autres effets des bêta-bloquants

Hypoglycémie/diabète :

Les bêtabloquants doivent être administrés avec prudence chez les patients sujets à une hypoglycémie spontanée ou chez les patients atteints de diabète labile, les bêtabloquants pouvant masquer les signes et les symptômes d'une hypoglycémie aiguë.

Les bêtabloquants peuvent aussi masquer les signes d'une hyperthyroïdie.

L'arrêt brutal d'un traitement par bêtabloquants peut provoquer une aggravation des symptômes.

Affections cornéennes :

Les bêtabloquants ophtalmiques peuvent induire une sécheresse oculaire. Les patients atteints d'affections cornéennes doivent être traités avec prudence.

Anesthésie chirurgicale :

Les préparations bêtabloquantes ophtalmiques peuvent bloquer les effets bêta-agonistes systémiques, par exemple de l'adrénaline. L'anesthésiste doit être informé que le patient reçoit du timolol.

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

Autres effets de l'inhibition de l'anhydrase carbonique

Le traitement par inhibiteurs de l'anhydrase carbonique oraux a été associé à une urolithiase due à des troubles de l'équilibre acide-base, en particulier chez les patients ayant des antécédents de calculs rénaux. Bien qu'on n'ait pas observé de perturbations de l'équilibre acide-base avec ce médicament, une urolithiase a été rapportée peu fréquemment. Comme TensocViatris contient un inhibiteur de l'anhydrase carbonique topique absorbé au niveau systémique, les patients ayant des antécédents de calculs rénaux sont susceptibles de présenter un risque plus élevé d'urolithiase lorsqu'ils utilisent ce médicament.

Autres

La prise en charge des patients présentant un glaucome à angle fermé aigu nécessite des interventions thérapeutiques en plus des agents hypotensifs oculaires. Ce médicament n'a pas été étudié chez des patients avec glaucome à angle fermé aigu.

Des œdèmes cornéens et des décompensations irréversibles de la cornée ont été rapportés chez des patients avec anomalies cornéennes chroniques préexistantes et/ou antécédents de chirurgie intra-oculaire pendant l'utilisation de dorzolamide. Les patients présentant de faibles taux de cellules endothéliales risquent davantage de développer un œdème cornéen. La prescription de TensocViatris chez ce type de patient doit s'effectuer avec précaution.

Décollement choroïdien

Un décollement choroïdien a été rapporté avec l'administration de traitements diminuant la sécrétion de l'humeur aqueuse (par ex., le timolol, l'acétazolamide) après des procédures de filtration.

Comme c'est le cas avec l'utilisation d'autres médicaments pour le traitement du glaucome, une diminution de la réponse au maléate de timolol ophtalmique a été rapportée chez certains patients après un traitement prolongé. Cependant, dans des études cliniques dans lesquelles 164 patients ont été suivis pendant au moins trois ans, on n'a pas observé de différence significative de la pression intra-oculaire moyenne après stabilisation initiale.

Population pédiatrique

Les patients présentant une immaturité tubulaire rénale importante ne doivent recevoir du dorzolamide qu'après un examen approfondi du rapport bénéfice/risque en raison du risque possible d'acidose métabolique.

Voir rubrique 5.1.

Benzalkonium

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.

D'après les données limitées disponibles, il n'y a pas de différence dans le profil des effets indésirables chez les enfants par rapport aux adultes. En général, cependant, les yeux des enfants réagissent plus fortement à un stimulus donné que ceux des adultes. L'irritation peut avoir un effet sur l'adhésion au traitement chez les enfants.

Utilisation de lentilles de contact

Le chlorure de benzalkonium peut être absorbé par les lentilles de contact souples et changer leur couleur. Les lentilles de contact doivent être retirées avant l'application et il faut attendre au moins 15 minutes avant de les remettre.

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

Aucune étude spécifique d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée avec l'association dorzolamide/timolol.

Dans les études cliniques, ce médicament a été utilisé en même temps que les médicaments systémiques suivants, sans signes d'interactions néfastes : IEC, antagonistes calciques, diurétiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens incluant l'aspirine, et hormones (p. ex. œstrogènes, insuline, thyroxine).

Des effets additifs sont possibles, se traduisant par une hypotension et/ou une bradycardie marquée lorsqu'une solution ophtalmique de bêtabloquant s'administre en même temps que des inhibiteurs calciques par voie orale, des agents induisant une déplétion catécholaminergique, des bêtabloquants, des antiarythmiques (y compris l'amiodarone), des glycosides digitaliques, des parasymphicomimétiques, de la guanéthidine, des narcotiques et des inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO).

On a rapporté une potentialisation du blocage bêta systémique (p. ex. ralentissement du rythme cardiaque, dépression) durant un traitement combiné par des inhibiteurs du CYP2D6 (p. ex. quinidine, fluoxétine, paroxétine) et du timolol.

Bien que l'association dorzolamide/timolol utilisée seule n'ait aucun effet ou qu'un faible effet sur la taille des pupilles, une 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 oraux peuvent exacerber le rebond hypertensif qui peut faire suite à l'arrêt de la clonidine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

TensocViatriis ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Dorzolamide

On ne dispose pas de données cliniques adéquates relatives à des grossesses exposées. Chez les lapins, le dorzolamide a produit des effets tératogènes à des doses toxiques pour la mère (voir rubrique 5.3).

Timolol

Il n'existe pas de données adéquates concernant l'utilisation du timolol chez les femmes enceintes. Le timolol ne doit pas s'utiliser pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue. Pour réduire l'absorption systémique, voir rubrique 4.2.

Les études épidémiologiques n'ont pas révélé d'effets malformatifs, mais elles montrent un risque de retard de croissance intra-utérine lorsque des bêtabloquants sont administrés par voie orale. En outre, des signes et des symptômes de blocage bêta (par ex., une bradycardie, une hypotension, une détresse respiratoire et une hypoglycémie) ont été observés chez le nouveau-né lorsque les bêtabloquants ont été administrés jusqu'à l'accouchement.

En cas d'administration de ce médicament jusqu'à l'accouchement, le nouveau-né doit être surveillé attentivement au cours des premiers jours de vie.

Allaitement

On ne sait pas si le dorzolamide est excrété dans le lait humain. Chez les rates allaitantes recevant du dorzolamide, on a observé une diminution du poids des descendants.

Les bêtabloquants sont excrétés dans le lait maternel. Néanmoins, aux doses thérapeutiques de timolol dans les gouttes ophtalmiques, il est peu probable que des quantités suffisantes soient présentes dans le lait maternel pour induire des symptômes cliniques de blocage bêta chez le nourrisson. Pour réduire l'absorption systémique, voir rubrique 4.2.

Si le traitement par TensocViatriis est indispensable, l'allaitement est déconseillé.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Des réactions indésirables possibles, telles qu'une vision trouble, peuvent affecter la capacité de certains patients à conduire et/ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Dans les études cliniques, les effets indésirables observés avec TensocViatriis ont été cohérents avec ceux précédemment rapportés avec le chlorhydrate de dorzolamide et/ou le maléate de timolol.

Durant les études cliniques, 1035 patients ont été traités par l'association dorzolamide/timolol. Environ 2,4 % de l'ensemble des patients ont arrêté le traitement par ce médicament en raison d'effets indésirables oculaires locaux, environ 1,2% ont arrêté en raison d'effets indésirables locaux suggérant une allergie ou une hypersensibilité (tels qu'une inflammation des paupières et une conjonctivite).

Comme d'autres produits ophtalmiques topiques, le timolol est absorbé dans la circulation systémique. Cela peut provoquer des effets indésirables similaires à ceux observés avec les bêtabloquants systémiques. L'incidence des effets indésirables systémiques est plus faible après administration ophtalmique topique qu'après administration systémique.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec l'association dorzolamide/timolol ou avec l'un de ses composants soit pendant les études cliniques, soit pendant la période post-commercialisation:

[Très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$), très rare ($< 1/10000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)].

Classes de systèmes d'organes (MedDRA)	Formule	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Indéterminé**
Affections du système immunitaire	Tensoc Viatrix				signes et symptômes de réactions allergiques, incluant angiooedème, urticaire, prurit, rash, anaphylaxie	
	Maléate de timolol, collyre en solution				signes et symptômes de réactions allergiques, incluant angiooedème, urticaire, rash local et général, anaphylaxie	prurit

Troubles du métabolisme et de la nutrition	Maléate de timolol, collyre en solution					hypoglycémie
Affections psychiatriques	Maléate de timolol, collyre en solution			dépression*	insomnies*, cauchemars*, pertes de mémoire	hallucination
Affections du système nerveux	Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution		céphalées*		étourdissements*, , paresthésies*	
	Maléate de timolol, collyre en solution		céphalées*	étourdissements*, syncope*	paresthésies*, aggravation des signes et symptômes de myasthénie grave, diminution de la libido*, accident vasculaire cérébral*, ischémie cérébrale	
Affections oculaires	TensocViatri	brûlures et picotements	hyperhémie conjonctivale, vision trouble, érosion de la cornée, démangeaisons oculaires, larmoiement			sensation de corps étranger dans l'oeil, photophobie

	Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution		inflammation palpébrale*, irritation palpébrale*	iridocyclite*	irritations incluant rougeur*, douleur*, lésions crouteuses palpébrales*, myopie transitoire (qui a disparu à l'arrêt du traitement), oedème cornéen*, hypotonie oculaire*, décollement de la choroïde (après chirurgie filtrante)*	sensation de corps étranger dans l'oeil, photophobie
	Maléate de timolol, collyre en solution		signes et symptômes d'irritation oculaire comprenant blépharites*, kératites*, hypoesthésie cornéenne et sécheresse oculaire*,	troubles visuels comprenant des modifications de la réfraction (dues parfois à l'arrêt du traitement par les myotiques)*	ptosis, diplopie, décollement de la choroïde (après chirurgie filtrante)* (voir rubrique 4.4 mises en garde spéciales et précautions d'emploi)	démangeaisons, larmolement, rougeur, vision trouble, érosion de la cornée
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Maléate de timolol, collyre en solution				acouphènes*	
Affections cardiaques	Maléate de timolol, collyre en solution			bradycardie*	douleur thoracique*, palpitations*, oedème*, arythmie*, insuffisance cardiaque	bloc auriculoventriculaire, insuffisance cardiaque

					congestive* , arrêt cardiaque*, bloc cardiaque	
	Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution					palpitations, tachycardie
Affections vasculaires	Maléate de timolol, collyre en solution				hypotension *, claudication , phénomène de Raynaud*, froideur des extrémités*	
	Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution					hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	TensocViatri s		sinusite		essouffleme nt, insuffisance respiratoire, rhinite, rarement bronchospa sme	
	Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution				épistaxis*	dyspnée
	Maléate de timolol, collyre en solution			dyspnée*	bronchospa sme (surtout chez les patients ayant une maladie bronchospa stique préexistant	

					e)*, insuffisance respiratoire, toux*	
Affections gastrointestin ales	TensocViatri s	dysgueu sie				
	Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution		nausées*		irritation de la gorge, sécheresse buccale*	
	Maléate de timolol, collyre en solution			nausées*, dyspepsie*	diarrhée, sécheresse buccale*,	dysgueusie, douleur abdominale, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	TensocViatri s				dermite de contact, syndrome de Stevens- Johnson, nécrolyse épidermiqu e toxique	
	Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution				éruption*	
	Maléate de timolol, collyre en solution				alopécie*, éruptions psoriasifor mes ou aggravation d'un psoriasis*,	éruption cutanée
Affections musculosque lettiques et systémiques	Maléate de timolol, collyre en solution				lupus érythémate ux disséminé	myalgie

Affections du rein et des voies urinaires	TensocViatri s			lithiase urinaire		
Affections des organes de reproduction et du sein	Maléate de timolol, collyre en solution				maladie de La Peyronie*, diminution de la libido	dysfonctionnement sexuel
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution		asthénie/fatigue*			
	Maléate de timolol, collyre en solution			asthénie/fatigue*		

* Ces effets indésirables ont également été observés avec TensocViatriis depuis sa mise sur le marché.

** D'autres effets indésirables ont également été observés avec des bêta-bloquants ophtalmiques et peuvent potentiellement survenir avec TensocViatriis.

Résultats de laboratoire

Le dorzolamide/timolol n'a pas été associé à des perturbations électrolytiques cliniquement significatives dans les études cliniques.

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 :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail : adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Il n'y a pas de données disponibles chez l'homme concernant un surdosage par ingestion accidentelle ou délibérée de dorzolamide/timolol.

Symptômes

Il y a eu des rapports de surdosage accidentel avec le collyre de maléate de timolol, se traduisant par des effets systémiques similaires à ceux observés avec les bêtabloquants systémiques, effets tels que vertiges, céphalées, dyspnée, bradycardie, bronchospasme et arrêt cardiaque. Les signes et symptômes les plus fréquents auxquels il faut s'attendre lors de surdosage en dorzolamide sont un déséquilibre électrolytique, le développement d'un état acidosique et éventuellement des effets sur le système nerveux central.

On ne dispose que d'informations limitées en ce qui concerne un surdosage chez l'homme par ingestion accidentelle ou délibérée de chlorhydrate de dorzolamide. On a fait état d'une somnolence lors d'ingestion orale. Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec l'application topique : nausées, vertiges, céphalées, fatigue, rêves anormaux et dysphagie.

Traitement

Un traitement symptomatique et de soutien doit être apporté. Les taux sériques d'électrolytes (en particulier le potassium) et le pH sanguin doivent être surveillés. Des études ont montré que le timolol ne dialyse pas facilement.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: préparations antiglaucomateux et myotiques, bêtabloquants, timolol, associations, code ATC : S01E D51

Mécanisme d'action

TensocViatris est constitué de deux composants : le chlorhydrate de dorzolamide et le maléate de timolol. Chacun de ces deux composants diminue une pression intra-oculaire élevée en réduisant la sécrétion de l'humeur aqueuse, mais chacun par un mécanisme d'action différent.

Le chlorhydrate de dorzolamide est un puissant inhibiteur de l'anhydrase carbonique II humain. L'inhibition de l'anhydrase carbonique dans les processus ciliaires de l'œil diminue la sécrétion de l'humeur aqueuse, vraisemblablement en ralentissant la formation des ions bicarbonates, avec une réduction subséquente du transport du sodium et de liquide. Le maléate de timolol est un bêtabloquant non sélectif. Son mécanisme d'action exact pour réduire la pression intra-oculaire n'est pas clairement établi à l'heure actuelle, bien qu'une étude à la fluorescéine et des études tonographiques indiquent que l'action principale pourrait être liée à une réduction de la formation d'humeur aqueuse. Cependant, on a aussi observé dans certaines études une légère augmentation de la facilité de l'écoulement. L'effet combiné de ces deux agents se traduit par une réduction additionnelle de la pression intra-oculaire par rapport à chaque composant administré seul.

Après une administration topique, ce médicament réduit la pression intra-oculaire élevée, qu'elle soit associée à un glaucome ou non. Une pression intra-oculaire élevée est un facteur de risque majeur dans la pathogenèse de la lésion du nerf optique et de la perte de champ visuel glaucomateuse.

Ce médicament réduit la pression intra-oculaire sans induire les réactions indésirables fréquentes des myotiques, telles que cécité nocturne, spasme accommodatif et constriction pupillaire.

Effets pharmacodynamiques

Effets cliniques

Patients adultes

Des études cliniques d'une durée allant jusqu'à 15 mois ont été menées afin de comparer l'effet réducteur de la PIO de Dorzolamide/Timolol collyre en solution deux fois par jour (le matin et au coucher) à celui du timolol à 0,5 % et du dorzolamide à 2,0 % administrés individuellement et simultanément chez des patients atteints de glaucome ou d'hypertension oculaire, pour lesquels un traitement concomitant était considéré comme approprié dans les études. Cela comportait à la fois des patients non traités et des patients mal contrôlés avec une monothérapie par timolol. La majorité des patients étaient traités par une monothérapie bêtabloquante topique avant leur enrôlement dans les études. Dans une analyse des études combinées, l'effet réducteur de la PIO de Dorzolamide/Timolol collyre en solution deux fois par jour a été plus marqué que celui de la monothérapie par dorzolamide à 2 % trois fois par jour ou par timolol à 0,5 % deux fois par jour. L'effet réducteur de la PIO de Dorzolamide/Timolol collyre en solution deux fois par jour a été équivalent à celui d'un traitement concomitant par dorzolamide deux fois par jour et timolol deux fois par jour. L'effet réducteur de la PIO de Dorzolamide/Timolol collyre en solution deux fois par jour a été démontré lors de mesures réalisées à divers moments de la journée, et cet effet s'est maintenu lors d'administration prolongée.

Population pédiatrique

On a réalisé une étude contrôlée d'une durée de trois mois avec, pour objectif principal, de documenter la sécurité d'un collyre de chlorhydrate de dorzolamide à 2 % chez des enfants de moins de 6 ans. Dans cette étude, 30 patients âgés de deux ans ou plus, mais de moins de six ans dont la PIO n'était pas contrôlée de manière adéquate avec une monothérapie par dorzolamide ou timolol, ont reçu Dorzolamide/Timolol collyre en solution dans le cadre d'une phase ouverte. L'efficacité n'a pas été établie chez ces patients. Dans ce petit groupe de patients, l'administration deux fois par jour de dorzolamide/timolol a en général été bien tolérée, 19 patients terminant la période de traitement et 11 arrêtant le traitement pour une intervention chirurgicale, un changement de médicament ou d'autres raisons.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Chlorhydrate de dorzolamide :

Contrairement à l'utilisation orale d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, l'application topique de chlorhydrate de dorzolamide permet à la substance active d'exercer ses effets directement dans l'œil à des doses substantiellement plus faibles et, par conséquent, avec moins d'exposition systémique. Dans les études cliniques, cela s'est traduit par une réduction de la PIO sans perturbations de l'équilibre acide-base ni altérations des électrolytes caractéristiques des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique oraux.

Appliqué localement, le dorzolamide atteint la circulation systémique. Pour évaluer le potentiel d'inhibition systémique de l'anhydrase carbonique après application topique, on a mesuré les concentrations de la substance active et de son métabolite dans les globules rouges et le plasma, ainsi que l'inhibition de l'anhydrase carbonique dans les globules rouges. Le dorzolamide s'accumule dans les globules rouges en cas d'utilisation chronique, suite à la liaison sélective à l'AC-II, tandis que des concentrations extrêmement faibles de la substance active sous forme libre sont maintenues dans le

plasma. La substance active mère est transformée en un métabolite N-deséthyl qui inhibe l'AC-II de manière moins puissante que la substance active mère, mais qui inhibe également une isoenzyme moins active (l'AC-I). Le métabolite s'accumule également dans les globules rouges où il se lie principalement à la AC-I. Le dorzolamide se lie modérément aux protéines plasmatiques (environ 33 %). Le dorzolamide est principalement éliminé sous forme inchangée dans l'urine ; son métabolite est aussi excrété dans l'urine. Après la fin de l'administration, le dorzolamide s'élimine des globules rouges de manière non linéaire, ce qui se traduit initialement par un déclin rapide de la concentration de la substance active, suivi 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 l'exposition systémique maximale après une administration oculaire topique prolongée, un état d'équilibre a été atteint dans les 13 semaines. À l'état d'équilibre, il n'y avait virtuellement pas de substance active libre ni de métabolite dans le plasma ; l'inhibition de l'AC dans les globules rouges était inférieure à celle que l'on présumait nécessaire pour avoir un effet pharmacologique sur la fonction rénale ou la respiration. Des résultats pharmacocinétiques similaires ont été observés après application topique chronique de chlorhydrate de dorzolamide. Cependant, certains patients âgés insuffisants rénaux (clairance de la créatinine estimée de 30 à 60 millilitres/min) présentaient des concentrations de métabolite plus élevées dans les globules rouges, mais aucune différence significative en ce qui concerne l'inhibition de l'anhydrase carbonique et aucune réaction indésirable systémique cliniquement significative n'était directement attribuable à cette observation.

Maléate de timolol :

Dans une étude des concentrations plasmatiques de la substance active conduite chez six sujets, on a déterminé l'exposition systémique au timolol après deux administrations topiques quotidiennes d'une solution ophtalmique de maléate de timolol à 0,5 %. Le pic plasmatique moyen a été de 0,46 ng/ml après l'administration matinale et de 0,35 ng/millilitre après l'administration de l'après-midi.

5.3 Données de sécurité préclinique

Le profil de sécurité oculaire et systémique des composants individuels est bien établi.

Dorzolamide

Chez les lapins auxquels on a administré des doses materno-toxiques de dorzolamide associées à une acidose métabolique, on a observé des malformations des corps vertébraux.

Timolol

Les études animales n'ont pas révélé d'effet tératogène.

En outre, on n'a pas observé d'effets oculaires indésirables chez les animaux traités topiquement par collyre de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol, ni par chlorhydrate de dorzolamide et maléate de timolol administrés concomitamment. Des études *in vitro* et *in vivo* réalisées avec chacun des composants n'ont révélé aucun potentiel mutagène. Dès lors, on ne prévoit pas de risque significatif pour la sécurité humaine avec les doses thérapeutiques de TensocViatris.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol
Hydroxyéthylcellulose
Citrate de sodium
Hydrate de sodium
Chlorure de benzalkonium
Eau pour injections

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

Après première ouverture : 28 jours.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon (récipient distributeur ophtalmique) opaque, de couleur blanche, en polyéthylène à moyenne densité, muni d'un embout compte-gouttes scellé en LDPE, d'un bouchon à vis en HDPE et d'un sceau de sécurité, emballé dans une boîte en carton.

Présentations : 1, 3, 6 ou 9 flacons de 5 ml chacun.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Viatis GX
Terhulpesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE389916

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

Date de première autorisation : 04/2011
Date de dernier renouvellement : 02/2019

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

03/2026