

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

DROZODROP 20 mg/ml collyre en solution

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque millilitre de solution contient 22,26 mg de chlorhydrate de dorzolamide équivalent à 20 mg de dorzolamide.

Excipients à effet notable : chlorure de benzalkonium 0,075 mg/ml

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Collyre en solution.

Solution légèrement opalescente, presque incolore, légèrement visqueuse.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

DORZODROP est indiqué :

- comme traitement d'appoint en association à un traitement par bêta-bloquants,
- en monothérapie chez les patients ne répondant pas aux bêta-bloquants ou chez les patients pour lesquels les bêta-bloquants sont contre-indiqués,
- Dans le traitement de l'hypertension intraoculaire élevée chez les patients présentant :
 - une hypertension oculaire,
 - un glaucome à angle ouvert,
 - un glaucome pseudo-exfoliatif.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

En monothérapie, la dose est d'une goutte de DORZODROP dans le cul-de-sac conjonctival de l'œil ou des yeux affecté(s), trois fois par jour.

En association avec un bêta-bloquant à usage ophtalmique, la dose est d'une goutte de DORZODROP dans le cul-de-sac conjonctival de l'œil ou des yeux affecté(s), deux fois par jour.

En cas de remplacement d'un autre traitement anti-glaucomeux par DORZODROP, interrompre l'autre médicament après la dernière prise de la journée à la dose appropriée puis commencez DORZODROP le jour suivant.

En cas d'utilisation concomitante de plusieurs collyres, les médicaments doivent être administrés à au moins dix minutes d'intervalle.

Les patients doivent être informés de se laver les mains avant utilisation et de mettre en contact l'embout du flacon avec l'œil ou les parties avoisinantes.

Les patients doivent également être informés que les solutions ophtalmiques, si elles ne sont pas manipulées correctement, peuvent être contaminées par des bactéries communes, connues pour provoquer des infections oculaires. L'utilisation de solutions contaminées peut entraîner des lésions oculaires graves et une perte de la vision consécutive.

Les patients doivent être informés sur la manipulation correcte du médicament.

Mode d'administration :

1. Avant d'utiliser le médicament pour la première fois, assurez-vous que la bande de sécurité à l'avant du flacon n'est pas cassée. Un espace entre la bouteille et le bouchon est normal pour une bouteille non ouverte.
2. Lavez-vous d'abord les mains, puis retirez la bande de sécurité pour briser le sceau.
3. Pour ouvrir le flacon, dévisser le bouchon en le tournant vers la gauche. Ne tirez pas le bouchon directement vers le haut. Tirer le capuchon directement vers le haut empêchera votre distributeur de fonctionner correctement.
4. Penchez la tête en arrière et tirez légèrement la paupière inférieure vers le bas pour former une poche entre la paupière et l'œil.
5. Retournez le flacon et pressez légèrement entre le pouce et l'index jusqu'à ce qu'une seule goutte tombe dans l'œil comme indiqué par votre médecin. **NE TOUCHEZ PAS L'ŒIL OU LA PAUPIÈRE AVEC L'EMBOU DU FLACON.**
6. Répétez les étapes 4 et 5 pour l'autre œil si votre médecin vous l'a prescrit.
7. Remettez le bouchon et tourner jusqu'à ce qu'il touche fermement la bouteille. Ne serrez pas trop ou vous pourriez endommager la bouteille et le bouchon.
8. L'embout du flacon est conçu pour fournir une seule goutte ; par conséquent, n'agrandissez PAS le trou de l'embout.

4.3 Contre-indications

DORZODROP est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

DORZODROP n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (Clairance de la créatine < 30 ml/min) ou une acidose hyperchlorémique. Le dorzolamide et ses métabolites étant excrétés principalement par les reins, DORZODROP est donc contre-indiqué chez de tels patients.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

DORZODROP n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique et doit donc être utilisé avec prudence chez de tels patients.

Le traitement des patients présentant un glaucome aigu par fermeture de l'angle nécessite des interventions thérapeutiques en plus des agents hypotensifs oculaires. DORZODROP n'a pas été étudié chez les patients présentant un glaucome aigu par fermeture de l'angle.

Le dorzolamide contient un groupe sulfonamide, également présent dans les sulfamides et bien qu'administré par voie topique, il est absorbé par voie systémique. Par conséquent, les mêmes types d'effets indésirables attribuables aux sulfamides peuvent se produire avec l'administration topique, y compris des réactions graves telles que le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique. En cas de réactions graves ou d'hypersensibilité apparaissent, arrêtez l'utilisation de DORZODROP.

Le traitement par des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique oraux, a été associé à des lithiases urinaires résultant de troubles de l'équilibre acido-basique, en particulier chez les patients ayant des antécédents de calculs rénaux. Bien qu'aucune perturbation de l'équilibre acido-basique n'ait été observée avec le dorzolamide, des lithiases urinaires ont été rapportées rarement. Étant donné que le dorzolamide est un inhibiteur topique de l'anhydrase carbonique qui est absorbé par voie systémique, les patients ayant des antécédents de calculs rénaux peuvent présenter un risque accru de lithiase urinaire lors de l'utilisation de DORZODROP.

Si des réactions allergiques (telles qu'une conjonctivite et des réactions palpébrales) sont observées, l'arrêt du traitement par DROZODROP doit être envisagé.

Il existe une possibilité d'addition des effets systémiques connus inhérents à l'inhibition de l'anhydrase carbonique chez les patients recevant simultanément un inhibiteur de l'anhydrase carbonique par voie orale et du dorzolamide. L'administration concomitante de dorzolamide et d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie orale n'est pas recommandée.

Des œdèmes cornéens et des décompensations irréversibles de la cornée ont été rapportés chez des patients présentant des anomalies chroniques de la cornée préexistantes et/ou des antécédents de chirurgie intraoculaire lors de l'utilisation de DORZODROP. Le dorzolamide topique doit être utilisé avec prudence chez de tels patients.

Des décollements de la choroïde concomitants d'hypotonie oculaire ont été rapportés après chirurgie filtrante lors de l'administration de traitements diminuant la sécrétion de l'humeur aqueuse.

DORZODROP contient un agent conservateur, le chlorure de benzalkonium, qui peut provoquer une irritation des yeux. Les lentilles de contact doivent être retirées avant l'application et attendre au moins 15 minutes avant de les remettre. Le chlorure de benzalkonium peut être absorbé par les lentilles de contact souples et changer leur couleur. 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. Il doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'œil sec et ceux présentant un risque d'endommagement de la cornée.

Population pédiatrique

Le dorzolamide n'a pas été étudié chez les nourrissons nés prématurément avant la 36^{ème} semaine de gestation et âgés de moins d'une semaine. En raison du risque d'acidose métabolique, le rapport bénéfice risque doit être soigneusement étudié avant administration du dorzolamide chez les patients présentant une immaturité tubulaire rénale significative.

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

Aucune étude spécifique sur les interactions médicamenteuses n'a été réalisée avec le dorzolamide.

Dans les études cliniques, le dorzolamide a été utilisé en concomitance avec les médicaments suivants sans preuve d'interactions indésirables : solution ophtalmique de timolol, solution ophtalmique de bétaxolol et médicaments systémiques comprenant des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, des inhibiteurs calciques, des diurétiques, des anti-inflammatoires non stéroïdiens dont l'aspirine et hormones (par exemple œstrogènes, insuline, thyroxine).

L'association du dorzolamide avec des myotiques et des agonistes adrénergiques n'a pas été entièrement évaluée dans le traitement du glaucome.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

DROZODROP ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes sur l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte. Chez le lapin, le dorzolamide a produit des effets tératogènes administré à des doses materno-toxiques (voir rubrique 5.3).

Allaitement

On ne sait pas si le dorzolamide est excrété dans le lait maternel. Chez les rates allaitantes, une diminution du poids corporel de la progéniture a été observée. Si un traitement par dorzolamide est nécessaire, l'allaitement n'est pas recommandé.

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

Aucune étude sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. Les effets secondaires tels que les étourdissements et les troubles de la vision peuvent affecter la capacité à conduire et à utiliser des machines sont possibles.

4.8 Effets indésirables

Le dorzolamide a été évalué chez plus de 1400 personnes dans des études cliniques contrôlées et non contrôlées. Dans des études à long terme portant sur 1108 patients traités par le dorzolamide en monothérapie ou en association avec un bêta-bloquant à usage ophtalmique, la cause la plus fréquente d'arrêt de traitement (environ 3 %) a été des effets indésirables oculaires liés au médicament, principalement des conjonctivites et réactions palpébrales.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés soit au cours des études cliniques, soit lors de l'expérience post-commercialisation :

Très fréquent : ($\geq 1/10$), Fréquent : ($\geq 1/100$ à $<1/10$), Peu fréquent : ($\geq 1/1\ 000$ à $<1/100$), Rare: ($\geq 1/10\ 000$ à $<1/1\ 000$)

Troubles du système nerveux :

Fréquent : maux de tête.

Rare : étourdissements, paresthésies.

Troubles oculaires :

Très fréquent : brûlures et picotements.

Fréquent : kératite ponctuée superficielle, larmoiement, conjonctivite, inflammation palpébrale, démangeaisons oculaires, irritation palpébrale, vision floue.

Peu fréquent : iridocyclite.

Rare : irritation incluant rougeur, douleur, formation de croûtes palpébrales, myopie transitoire (résolue à l'arrêt du traitement), œdème cornéen, hypotonie oculaire, décollement de la choroïde après chirurgie filtrante.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :

Rare : épistaxis.

Troubles gastro-intestinaux :

Fréquent : nausées, goût amer.

Rare : irritation de la gorge, bouche sèche.

Troubles cutanés et du tissu sous-cutané :

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

Troubles rénaux et urinaires :

Rare : lithiase urinaire.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Fréquent : asthénie/fatigue.

Rare : Hypersensibilité : signes et symptômes de réactions locales (réactions palpébrales) et de réactions allergiques systémiques incluant angio-œdème, urticaire et prurit, rash, essoufflement, rarement bronchospasme.

Enquêtes :

Le dorzolamide n'a pas été associé à des troubles électrolytiques cliniquement significatifs.

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 le système national de déclaration.

4.9 Surdosage

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

Les symptômes

Les effets suivants ont été signalés à la suite d'une ingestion orale : somnolence ; en application topique : nausées, étourdissements, maux de tête, fatigue, rêves anormaux et dysphagie.

Traitement

Le traitement doit être symptomatique et de soutien. Un déséquilibre électrolytique, le développement d'une acidose et d'éventuels effets sur le système nerveux central peuvent survenir. Les niveaux d'électrolytes sériques (en particulier le potassium) et les niveaux de pH sanguin doivent être surveillés.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Préparations antiglaucomateuses et miotiques, Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, dorzolamide, code ATC : S01EC03

Mécanisme d'action

L'anhydrase carbonique (AC) est une enzyme présente dans de nombreux tissus, y compris l'œil. Chez l'homme, l'anhydrase carbonique existe sous la forme de nombreuses isoenzymes, la plus active étant l'anhydrase carbonique II (AC II), principalement présente dans les globules rouges (Gr) mais également dans d'autres tissus. L'inhibition de l'anhydrase carbonique dans les processus ciliaires de l'œil diminue la sécrétion d'humeur aqueuse. Le résultat est une réduction de la pression intra-oculaire (PIO).

DORZODROP contient du chlorhydrate de dorzolamide, un puissant inhibiteur de l'anhydrase carbonique II chez l'homme. Après administration locale, le dorzolamide réduit la pression intra-oculaire élevée, associée ou non au glaucome. Une pression intra-oculaire élevée est un facteur de risque majeur dans la pathogenèse des lésions du nerf optique et de la perte du champ visuel. Le dorzolamide ne provoque pas de constriction pupillaire et réduit la pression intra-oculaire sans effets secondaires tels que la cécité nocturne et les spasmes d'accommodation. Le dorzolamide a peu ou pas d'effet sur la fréquence cardiaque et la pression artérielle.

Les bêta-bloquants à usage ophtalmique réduisent également la PIO en diminuant la sécrétion d'humeur aqueuse par un mécanisme d'action différent. Des études ont montré que lorsque le dorzolamide est ajouté à un bêta-bloquant topique, une réduction supplémentaire de la PIO est observée ; ce résultat est cohérent avec les effets additifs connus des bêta-bloquants et des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique administrés par voie orale.

Effets pharmacodynamiques

Effets cliniques :

Patients adultes

Chez les patients atteints de glaucome ou d'hypertension oculaire, l'efficacité du dorzolamide administré trois fois par jour en monothérapie (PIO de base ≥ 23 mmHg) ou administré deux fois par jour en traitement d'appoint tout en recevant des bêta-bloquants ophtalmiques (PIO initiale ≥ 22 mmHg) a été démontrée dans des études cliniques à grande échelle réalisées sur une durée maximale d'un an. L'effet de diminution de la PIO par le dorzolamide en monothérapie ou en traitement adjuvant a été démontré tout au long de la journée et cet effet persiste pendant l'administration à long terme. L'efficacité en monothérapie à long terme était similaire à celle du bétaxolol et légèrement inférieure à celle du timolol. Lors de son utilisation comme traitement adjuvant aux bêta-bloquants ophtalmiques, le dorzolamide a entraîné une diminution supplémentaire de la PIO similaire à la celle observée avec la pilocarpine 2 % quatre fois par jours.

Population pédiatrique

Une étude clinique multicentrique d'une durée de 3 mois, en double insu, contrôlée versus traitement actif, a été entreprise chez 184 enfants (dont 122 sous dorzolamide) âgés d'1 semaine à moins de 6 ans, atteints d'un glaucome ou souffrant d'une pression intraoculaire élevée (PIO initiale ≥ 22 mmHg) pour évaluer l'innocuité du dorzolamide lorsqu'il est administré par voie topique trois fois par jour. Environ la moitié des patients dans les deux groupes ont reçu un diagnostic de glaucome congénital ; les autres étiologies courantes étaient le syndrome de Sturge Weber, une dysgénésie irido-cornéenne mésochymateuse ou l'aphaquie.

La répartition par âge et par traitement lors de la phase de monothérapie était la suivante :

	Dorzolamide 2%	Timolol
Cohorte d'âge < 2 ans	N = 56 Tranche d'âge : 1 à 23 mois	Timolol GS 0,25 % N = 27 Tranche d'âge : 0,25 à 22 mois
Cohorte d'âge ≥ 2 et < 6 ans	N = 66 Tranche d'âge : 2 à 6 ans	Timolol 0,50 % N = 35 Tranche d'âge : 2 à 6 ans

Pour les deux cohortes d'âge, environ 70 patients ont reçu un traitement pendant au moins 61 jours et environ 50 patients ont reçu entre 81 à 100 jours de traitement.

Si la PIO n'était pas contrôlée de façon appropriée par le dorzolamide ou la solution gélifiante de timolol en monothérapie, une modification du traitement avec levée de l'insu a été effectuée de la façon suivante : 30 patients de moins de 2 ans sont passés à une bithérapie solution gélifiante de timolol 0,25 % une fois par jour et dorzolamide 2 % trois fois par jour, 30 patients de plus de 2 ans sont passés à une association fixe de dorzolamide 2 % / Timolol 0,5 % deux fois par jour.

Dans l'ensemble, cette étude n'a pas révélé de problèmes de sécurité supplémentaires chez les patients pédiatriques : environ 26 % des patients (20 % dans le cas du dorzolamide en monothérapie) ont présenté des effets indésirables liés au traitement dont la majorité étaient des effets secondaires oculaires non graves comme une sensation brûlante et cuisante, une douleur et une sensation de piquûre. Un faible pourcentage <4 % présentait un œdème de la cornée ou un voile cornéen. Les réactions locales semblaient similaires en fréquence au comparateur. Dans les données post-commercialisation, des cas d'acidose métabolique chez les très jeunes, en particulier avec une immaturité/insuffisance rénale, ont été rapportés.

Les données d'efficacité chez les patients pédiatriques suggèrent que la baisse moyenne de la PIO observée dans le groupe dorzolamide était comparable à la baisse moyenne de la PIO observée dans le groupe timolol même si un léger avantage numérique a été observé dans le groupe du timolol.

Aucune étude d'efficacité à plus long terme (>12 semaines) n'est disponible.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Contrairement aux inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie orale, l'administration topique du chlorhydrate de dorzolamide permet une action directe de la substance active sur l'œil à des doses substantiellement plus basses et donc avec une exposition systémique moindre. Dans les essais cliniques, cela a entraîné une réduction de la PIO sans les perturbations de l'équilibre acido-basiques ni les altérations des électrolytes caractéristiques des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique administrés par voie orale.

Appliqué localement, le dorzolamide atteint la circulation systémique. Pour évaluer le potentiel d'une inhibition de l'anhydrase carbonique systémique après administration topique, les concentrations de substance active et de ses métabolites dans les globules rouges et le plasma ainsi que l'inhibition de l'anhydrase carbonique dans les globules rouges ont été mesurées. Lors d'une administration chronique, le dorzolamide s'accumule dans les globules rouges en raison d'une liaison sélective à l'AC-II tandis que des concentrations très faibles de la substance active sous forme libre sont maintenues dans le plasma. Le composé initial La substance active est transformée en métabolite N-desethyl qui inhibe l'AC-II de façon moins puissante mais inhibe aussi une isoenzyme moins active (l'AC-I). Ce métabolite s'accumule également dans les globules rouges où il se lie principalement avec l'AC-I. Le dorzolamide se fixe modérément aux protéines plasmatiques (environ 33 %). Le dorzolamide est surtout excrété sous forme inchangé dans les urines ; son métabolite est aussi excrété dans les urines. En fin de traitement, le dorzolamide se libère des globules rouges de façon non linéaire, ce qui entraîne une diminution rapide de la concentration initiale de la substance active 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 après une administration oculaire topique à long terme, l'état d'équilibre a été atteint en 13 semaines. À l'état d'équilibre, il n'y avait pratiquement pas de substance active sous forme libre ou de métabolite dans le plasma ; l'inhibition de l'AC dans les globules rouges était inférieure à celle qui serait nécessaire pour avoir un effet pharmacologique sur la fonction rénale ou la respiration. Des résultats pharmacocinétiques similaires ont été observés après administration topique prolongée de dorzolamide. Cependant, certains patients âgés atteints d'insuffisance rénale (Clairance de la Créatine estimée à 30 -60 ml/min) avaient des concentrations de métabolites plus élevées dans les globules rouges, mais aucune différence significative sur l'inhibition de l'anhydrase carbonique, et aucun effet secondaire systémique

5.3 Données de sécurité préclinique

Les principaux résultats obtenus chez l'animal avec le chlorhydrate de dorzolamide administré par voie orale étaient liés aux effets pharmacologiques de l'inhibition systémique de l'anhydrase carbonique. Certaines de ces découvertes étaient spécifiques de l'espèce et/ou une conséquence d'une acidose métabolique. Chez des lapins ayant reçu des doses materno-toxiques de dorzolamide associées à une acidose métabolique, des malformations des corps vertébraux ont été observées.

Dans les études cliniques, les patients n'ont pas développé de signes d'acidose métabolique ou de modifications des électrolytes sériques indiquant une inhibition systémique de l'AC. Par conséquent, les effets observés dans les études animales ne sont pas attendus chez les patients recevant des doses thérapeutiques du dorzolamide.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de benzalkonium, hydroxyéthylcellulose, mannitol, citrate de sodium, hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH) et eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

2 ans.

Après la première ouverture du flacon, DORZODROP ne doit pas être utilisé plus de 28 jours.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température inférieure à 30°C. Conserver le flacon dans son emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon PEBD blanc de 10 ml contenant 5 ml de solution, avec compte-goutte en PEBD blanc et un bouchon à vis en PEHD blanc.

DORZODROP est disponible dans la présentation 1 x 5 ml (1 flacon de 5 ml)

6.6 Précautions particulières d'élimination <et manipulation>

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

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

Extendis Pharma, S.L.
Calle Tres Torres, 49
08017 Barcelone
Espagne

Fabricant :

Rafarm, S.A.
Thesi Pousi - Xatzi
Agiou Louka
190 02 Paiania
Grèce

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Cette section sera complétée ultérieurement par le titulaire après l'obtention de l'AMM.

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

Cette section sera complétée ultérieurement par le titulaire après l'obtention de l'AMM.

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

01/2023

11. DOSIMÉTRIE

Sans objet

12. INSTRUCTIONS POUR LA PRÉPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet

Conditions de prescription et de délivrance : Liste I