

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DORZODROP T 20 mg/ml + 5 mg/ml, collyre en solution

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque millilitre contient 22,26 mg de chlorhydrate de dorzolamide équivalent à 20 mg de dorzolamide et 6,83 mg de maléate de timolol équivalent à 5 mg de timolol.

Excipient à effet notoire : Chlorure de benzalkonium 0,075 mg/ml

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Collyre en solution.

Solution limpide, incolore à presque incolore, légèrement visqueuse.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Indiqué dans le traitement de la pression intraoculaire (PIO) élevée chez les patients présentant un glaucome à angle ouvert ou de glaucome pseudo-exfoliatif lorsque la monothérapie par bêta-bloquant topique n'est pas suffisante.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose est d'une goutte de DORZODROP T dans le sac conjonctival de l'œil ou les yeux affecté(s) deux fois par jour.

En cas d'utilisation concomitante avec un autre collyre, DORZODROP T et l'autre collyre doivent être administrés à au moins dix minutes d'intervalle.

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

Les patients doivent être informés de la manipulation correcte des flacons de DORZODROP T.

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

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 l'anneau 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 et loin de la bouteille. Tirer le capuchon directement vers le haut empêchera votre distributeur de fonctionner correctement.

4. Inclinez votre tête en arrière et tirez légèrement votre paupière inférieure vers le bas pour former une poche entre la paupière et l'œil.



5. Retournez le flacon et appuyez légèrement avec le pouce ou l'index jusqu'à ce qu'une seule goutte soit distribuée dans l'œil selon les directives de votre médecin. **NE LAISSEZ PAS VOTRE ŒIL OU VOTRE PAUPIÈRE TOUCHER AU COMPTE-GOUTTE.**



6. Après utilisation, l'occlusion nasolacrymale ou de la fermeture des paupières pendant 2 minutes, l'absorption systémique est réduite. Cela peut entraîner une diminution des effets secondaires systémiques et une augmentation de l'activité locale.

7. Répétez les étapes 4 et 5 dans votre autre œil si votre médecin vous a dit de le faire.

8. Remplacez le bouchon en le tournant jusqu'à ce qu'il touche fermement la bouteille. Ne serrez pas trop ou vous pourriez endommager la bouteille et le bouchon.

9. L'embout distributeur est conçu pour fournir une seule goutte ; par conséquent, n'agrandissez PAS le trou de l'embout distributeur.

10. Après avoir utilisé toutes les doses, il restera du médicament dans le flacon. Vous ne devez pas vous inquiéter car une quantité supplémentaire de médicament a été ajoutée et vous recevrez la quantité totale de DORZODROP T que votre médecin vous a prescrite. N'essayez pas de retirer l'excès de médicament du flacon.

Population pédiatrique

L'efficacité chez les patients pédiatriques n'a pas été établie.

La tolérance chez les patients pédiatriques âgés de moins de 2 ans n'a pas été établie. (Voir rubrique 5.1 pour plus d'informations sur la tolérance chez l'enfant ≥ 2 ans et < 6 ans).

4.3 Contre-indications

DORZODROP T est contre-indiqué chez les patients présentant :

- une hypersensibilité à l'une ou aux deux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- une maladie réactive des voies aériennes, y compris un asthme ou un antécédent d'asthme, ou une broncho-pneumopathie chronique obstructive sévère ;
- une bradycardie sinusale, un syndrome de dysfonctionnement sinusal, un bloc sino-auriculaire, un bloc auriculo-ventriculaire du second ou troisième degré non contrôlé par un stimulateur cardiaque, une insuffisance cardiaque manifeste, un choc cardiogénique ;
- une insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 ml/min) ou une acidose hyperchlorémique

Les contre-indications ci-dessus sont basés sur les composants et ne sont pas uniquement spécifiques à l'association.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions cardiovasculaires/respiratoires

Comme d'autres agents ophtalmiques appliqués localement, le timolol est absorbé par voie systémique. En raison du composant bêta-adrénergique du timolol, les mêmes types d'effets indésirables cardiovasculaires, pulmonaires et autres observés avec les agents bêta-bloquants systémiques peuvent survenir. L'incidence des effets indésirables systémiques après administration ophtalmique topique est plus faible que pour l'administration systémique. Pour diminuer l'absorption systémique, voir rubrique 4.2.

Affections cardiaques :

Chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires (par exemple, maladie coronarienne, angine de Prinzmetal et insuffisance cardiaque) et d'hypotension, le traitement par bêta-bloquants doit être évalué de manière critique et le traitement par d'autres substances actives doit être envisagé.

Les patients atteints de maladies cardiovasculaires doivent être surveillés afin de détecter tout signe d'aggravation de ces maladies et d'effets indésirables.

En raison de leur effet négatif sur le temps de conduction, les bêta-bloquants ne doivent être administrés qu'avec prudence aux patients présentant un bloc cardiaque du premier degré.

Affections vasculaires :

Les patients présentant des troubles/troubles circulatoires périphériques sévères (c'est-à-dire des formes sévères de la maladie de Raynaud ou du syndrome de Raynaud) doivent être traités avec prudence.

Affections respiratoires :

Des réactions respiratoires, y compris la mort par bronchospasme chez des patients asthmatiques, ont été rapportées suite à l'administration de certains bêta-bloquants ophtalmiques. DORZODROP T doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) légère à modérée et uniquement si le bénéfice potentiel l'emporte sur le risque potentiel.

Insuffisance hépatique

Ce médicament 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 agents ophtalmiques à application topique, ce médicament peut passer dans la circulation générale. Le dorzolamide contient un groupe sulfonamido, également présent dans les sulfamides. Par conséquent, les mêmes types d'effets indésirables observés avec l'administration systémique de sulfamides peuvent survenir avec l'administration topique, y compris des réactions graves telles que le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique. En cas de signes de réactions graves ou d'hypersensibilité, le médicament doit être arrêté.

Des effets indésirables oculaires locaux, similaires à ceux observés avec le collyre de chlorhydrate de dorzolamide, ont été observés avec ce médicament. Si de telles réactions surviennent, l'arrêt de ce médicament doit être envisagé.

Lors de la prise de bêta-bloquants, les patients ayant des antécédents d'atopie ou de réaction anaphylactique grave à divers allergènes peuvent être plus réactifs à des provocations répétées avec de tels allergènes et peuvent ne pas répondre à la dose habituelle d'adrénaline utilisée pour traiter les réactions anaphylactiques.

Traitement concomitante

L'effet sur la pression intra-oculaire ou les effets connus du bêtabloquant systémique peuvent être potentialisés lorsque le timolol est administré à des patients recevant déjà un bêtabloquant systémique. La réponse de ces patients doit être étroitement surveillée. L'utilisation de deux agents bêta-bloquants topiques n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

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

Arrêt du traitement

Comme avec les bêta-bloquants systémiques, si l'arrêt du timolol ophtalmique est nécessaire chez les patients atteints de maladie coronarienne, le traitement doit être arrêté progressivement.

Autres effets des bêta-bloquants

Hypoglycémie/diabète :

Les bêta-bloquants doivent être administrés avec prudence chez les patients sujets aux hypoglycémies spontanées ou chez les patients atteints de diabète labile, car les bêta-bloquants peuvent masquer les signes et les symptômes d'une hypoglycémie aiguë.

Les bêta-bloquants peuvent également masquer les signes d'hyperthyroïdie. L'arrêt brutal du traitement par bêta-bloquants peut précipiter une aggravation des symptômes.

Maladies cornéennes

Les bêta-bloquants ophtalmiques peuvent induire une sécheresse oculaire. Les patients atteints de maladies cornéennes doivent être traités avec prudence.

Anesthésie chirurgicale

Les préparations ophtalmiques contenant des bêta-bloquants peuvent bloquer les effets généraux des bêta-agonistes, par exemple l'adrénaline. Les anesthésistes doivent être informés lorsque le patient est traité par le timolol.

Le traitement par bêta-bloquants peut aggraver les symptômes d'une myasthénie.

Autres effets de l'inhibition de l'anhydrase carbonique

Le traitement par inhibiteurs oraux de l'anhydrase carbonique a été associé à une lithiase urinaire résultant de troubles acido-basiques, en particulier chez les patients ayant des antécédents de calculs rénaux. Bien qu'aucun trouble acido-basique n'ait été observé avec ce médicament, une lithiase urinaire a été peu fréquemment rapportée. Étant donné que DORZODROP T contient un inhibiteur topique de l'anhydrase carbonique qui est absorbé par voie systémique, les patients ayant des antécédents de calculs rénaux peuvent être exposés à un risque accru de lithiase urinaire lors de l'utilisation de ce médicament.

Autre

La prise en charge des patients atteints de glaucome aigu à angle fermé nécessite des interventions thérapeutiques en plus des hypotenseurs oculaires. Ce médicament n'a pas été étudié chez les patients atteints de glaucome aigu à angle fermé.

Des œdèmes cornéens et des décompensations cornéennes irréversibles ont été rapportés chez des patients présentant des anomalies cornéennes chroniques préexistantes et/ou des antécédents de chirurgie intraoculaire lors de l'utilisation de dorzolamide. Il existe un risque accru de développer un œdème cornéen chez les patients présentant un faible nombre de cellules endothéliales. Des précautions doivent être prises lors de la prescription de DORZODROP T à ces groupes de patients.

Des décollements de la choroïde ont été rapportés avec l'administration d'un traitement supprimeur de la sécrétion de l'humeur aqueuse (par exemple, le timolol ou l'acétazolamide) après des interventions de filtration.

Comme avec l'utilisation d'autres médicaments antiglaucomateux, une diminution de la réponse au maléate de timolol ophtalmique après un traitement prolongé a été rapportée chez certains patients. Cependant, dans les 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.

Population pédiatrique

Voir rubrique 5.1.

Chlorure de benzalkonium

DORZODROP T 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.

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

Aucune étude d'interaction médicamenteuse spécifique n'a été réalisée avec dorzolamide + timolol.

Dans les études cliniques, ce médicament a été utilisé en association avec les médicaments systémiques suivants sans signe d'interactions indésirables : inhibiteurs de l'ECA, inhibiteurs calciques, diurétiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens, y compris l'aspirine, et hormones (par exemple, œstrogène, insuline, thyroxine).

Il existe un risque d'effets additifs entraînant une hypotension et/ou une bradycardie marquée lorsqu'une solution ophtalmique de bêta-bloquants est administrée en concomitance avec des inhibiteurs calciques oraux, des médicaments déplétant les catécholamines ou des agents bêta-bloquants, des antiarythmiques (y compris l'amiodarone), des glycosides digitaliques, parasympathomimétiques, guanéthidine, narcotiques et inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO).

Un bêta-blocage systémique potentialisé (par exemple, diminution de la fréquence cardiaque, dépression) a été rapporté lors d'un traitement combiné avec des inhibiteurs du CYP2D6 (par exemple, quinidine, fluoxétine, paroxétine) et du timolol.

Bien que l'association dorzolamide + timolol seul ait peu ou pas d'effet sur la taille de la pupille, une mydriase résultant de l'utilisation concomitante de bêtabloquants ophtalmiques et d'adrénaline (épinéphrine) a été rapportée occasionnellement.

Les bêta-bloquants peuvent augmenter l'effet hypoglycémiant des antidiabétiques.

Les bêta-bloquants oraux peuvent exacerber l'hypertension rebond qui peut suivre l'arrêt de la clonidine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

DORZODROP T ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Dorzolamide

Aucune donnée clinique adéquate sur les grossesses exposées n'est disponible. Chez le lapin, le dorzolamide a produit un effet tératogène à des doses maternotoxiques (voir rubrique 5.3).

Timolol

Il n'existe pas de données adéquates sur l'utilisation du timolol chez la femme enceinte. Le timolol ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue. Pour réduire l'absorption systémique, voir rubrique 4.2.

Les études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif mais montrent un risque de retard de croissance intra-utérin lorsque les bêtabloquants sont administrés par voie orale. De plus, des signes et symptômes de bêta-bloquants (par exemple bradycardie, hypotension, détresse respiratoire et hypoglycémie) ont été observés chez le nouveau-né lorsque des bêta-bloquants ont été administrés jusqu'à l'accouchement. Si ce médicament est administré jusqu'à l'accouchement, le nouveau-né doit être étroitement surveillé pendant les premiers jours de sa vie.

Allaitement

On ne sait pas si le dorzolamide est excrété dans le lait maternel. Chez les rats en lactation recevant du dorzolamide, une diminution du gain de poids corporel de la progéniture a été observée. Les bêta-bloquants sont excrétés dans le lait maternel. Cependant, aux doses thérapeutiques de timolol en collyre, il est peu probable que des quantités suffisantes soient présentes dans le lait maternel pour produire des symptômes cliniques de bêta-blocage chez le nourrisson. Pour réduire l'absorption systémique, voir rubrique 4.2.

Si un traitement par DORZODROP T 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 possibles tels qu'une vision floue peuvent affecter la capacité de certains patients à conduire et/ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

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

Au cours des études cliniques, 1035 patients ont été traités par dorzolamide + timolol. Environ 2,4 % de tous les patients ont arrêté le traitement par ce médicament en raison d'effets indésirables oculaires locaux, environ 1,2 % de tous les patients ont arrêté le traitement en raison d'effets

indésirables locaux évoquant une allergie ou une hypersensibilité (comme une inflammation des paupières et une conjonctivite).

Comme d'autres médicaments ophtalmiques appliqués localement, le timolol est absorbé dans la circulation systémique. Cela peut provoquer des effets indésirables similaires à ceux observés avec les agents bêta-bloquants systémiques. L'incidence des effets indésirables systémiques après administration ophtalmique topique est plus faible que pour l'administration systémique.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec dorzolamide + timolol ou l'un de ses composants soit au cours des essais cliniques, soit au cours de l'expérience post-commercialisation : [Très fréquent : ($\geq 1/10$), Fréquent : ($\geq 1/100$ à $<1/10$), Peu fréquent : ($\geq 1/1000$ à $<1/100$) et Rare : ($\geq 1/10\ 000$ à $<1/1000$), indéterminé (ne peut être estimé sur la base des données disponibles)]

Classes de systèmes d'organes (MedDRA)	Formulation	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Indéterminé
Affections du système immunitaire	Dorzolamide+Timolol collyre en solution				Signes et symptômes de réactions allergiques systémiques, incluant angio-œdème, urticaire, prurit, rash, anaphylaxie	
	Maléate de timolol collyre en solution				Signes et symptômes de réactions allergiques systémiques, incluant angio-œdème, 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*	insomnie*, cauchemars*, perte de mémoire	
Affections du système nerveux	Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution		Céphalées*		vertiges*, paresthésie*	

	Maléate de timolol collyre en solution		Céphalées*	Etourdissements*, syncope*	Paresthésies*, aggravation des signes et symptômes de myasthénie, diminution de la libido*, accident vasculaire cérébral*, ischémie cérébrale	
Affections oculaires	Drozolamide+Timolol collyre en solution	Brûlures et picotements	Hyperhémie conjonctivale, vision trouble, érosion de la cornée, démangeaisons oculaires, larmoiement			
	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), œdème cornéen*, hypotonie oculaire*, décollement de la choroïde (après chirurgie filtrante)*	
	Maléate de timolol collyre en solution		Signes et symptômes d'irritation oculaire	Troubles visuels comprenant des modifications	Ptosis, diplopie, décollement de la choroïde (après chirurgie filtrante)* (voir	Démangeaisons, larmoiement, rougeur, vision trouble,

			incluant blépharites*, kératites*, hypoesthésie cornéenne et sécheresse oculaire*	s de la réfraction (dus parfois à l'arrêt du traitement par les myotiques)*	rubrique 4.4)	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*, œdème*, arythmie*, insuffisance cardiaque congestive*, arrêt cardiaque*, bloc cardiaque	Bloc auriculo-ventriculaire, insuffisance cardiaque
Affections vasculaires	Maléate de timolol collyre en solution				Hypotension*, claudication, phénomène de Raynaud*, froideur des extrémités*	
Affections respiratoires, thoraciques, et médiastinales	Drozolamide+Timolol collyre en solution		sinusite		Essoufflement, insuffisance respiratoire, rhinite, rarement bronchospasme	
	Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution				Epistaxis*	
	Maléate de timolol collyre en solution			Dyspnée*	Bronchospasme (surtout chez les patients ayant une maladie bronchospastique pré-existante)*, insuffisance respiratoire, toux*	

Affections gastro-intestinaux	Dorzolamide+Timolol collyre en solution	Dysgueusie				
	Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution		Nausées*		Irritation de la gorge, sécheresse buccale *	
	Maléate de timolol collyre en solution			Nausée*, Dyspepsie*	Diarrhée, sécheresse buccale*	Dysgueusie, douleur abdominale, vomissement
	Dorzolamide + Timolol collyre en solution				Dermite de contact, syndrome de stevens-johnson, nécrolyse épidermique toxique	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution				Eruption*	
	Maléate de timolol collyre en solution				Alopécie*, éruptions psoriasiformes ou aggravation d'un psoriasis*	Démangeaison de la peau
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Maléate de timolol collyre en solution				Lupus érythémateux disséminé	Myalgie
Affections du rein et des voies urinaires	Dorzolamide+Timolol collyre en solution			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 d'administration	Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution		Asthénie/ fatigue*			
	Maléate de timolol collyre en solution la solution			Asthénie/ fatigue*		

*Ces effets indésirables ont également été observés avec dorzolamide + timolol au cours de l'expérience post-commercialisation.

**Des effets indésirables supplémentaires ont été observés avec les bêta-bloquants ophtalmiques et peuvent potentiellement survenir avec le dorzolamide + timolol.

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. Il est demandé aux professionnels de santé de signaler tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration.

4.9 Surdosage

Aucune donnée n'est disponible chez l'homme concernant un surdosage par ingestion accidentelle ou volontaire de dorzolamide + timolol.

Les symptômes

Des cas de surdosage accidentel de la solution ophtalmique de maléate de timolol ont été rapportés, entraînant des effets systémiques similaires à ceux observés avec les bêta-bloquants systémiques, tels que vertiges, maux de tête, essoufflement, bradycardie, bronchospasme et arrêt cardiaque. Les signes et symptômes les plus courants auxquels on peut s'attendre en cas de surdosage de dorzolamide sont un déséquilibre électrolytique, le développement d'un état acidotique et éventuellement des effets sur le système nerveux central.

Seules des informations limitées sont disponibles concernant le surdosage humain par ingestion accidentelle ou délibérée de chlorhydrate de dorzolamide. En cas d'ingestion orale, une somnolence a été rapportée. Avec l'application topique, les effets suivants ont été signalés : nausées, étourdissements, maux de tête, fatigue, rêves anormaux et dysphagie.

Traitement

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antiglaucomateux et myotiques, bêta-bloquants, Timolol, associations, code ATC : S01ED51

Mécanisme d'action

DORZODROP T est composé de deux composants : le chlorhydrate de dorzolamide et le maléate de timolol. Chacun de ces deux composants diminue la pression intraoculaire élevée en réduisant la sécrétion d'humeur aqueuse, mais le fait 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 processus 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 timolol est un bêta-bloquant non cardio-sélectif. Le mécanisme d'action précis du maléate de timolol dans la réduction de la pression intra-oculaire 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 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 intra-oculaire (PIO) par rapport à chacun des constituants administrés séparément.

Après administration locale, ce médicament diminue l'élévation de la pression intra-oculaire, associée ou non à un glaucome. Une pression intra-oculaire 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.

Ce médicament réduit la pression intra-oculaire sans avoir les effets secondaires des myotiques comme la cécité nocturne, les spasmes d'accommodation et la contraction pupillaire.

Effets pharmacodynamiques

Effets cliniques :

Des études cliniques allant jusqu'à 15 mois ont été menées pour comparer l'effet sur la réduction de la PIO 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 collyre bêta-bloquant en monothérapie avant d'être enrôlés dans l'étude. Dans une analyse groupée des études, l'effet 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 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 administré deux fois par jour.

L'effet de Dorzolamide/Timolol administré deux fois par jour sur la réduction de la pression intra-oculaire a été démontré à différents moments de la journée et cet effet s'est maintenu pendant l'administration au long cours.

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 intra-oculaire n'était pas contrôlée de façon suffisante par dorzolamide ou timolol en monothérapie, ont reçu 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 de Dorzolamide/Timolol a généralement été bien tolérée : 19 patients ont terminé le traitement et 11 l'ont 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 oraux, l'administration topique de chlorhydrate de dorzolamide permet à la substance active d'exercer ses effets directement dans l'œil à des doses sensiblement plus faibles et donc avec une exposition systémique moindre. Dans les essais cliniques, cela a entraîné une réduction de la PIO sans les perturbations acido-basiques ni les altérations des électrolytes caractéristiques des inhibiteurs oraux de l'anhydrase carbonique.

Lorsqu'il est appliqué localement, le dorzolamide atteint la circulation systémique. Pour évaluer le potentiel d'inhibition systémique de l'anhydrase carbonique après administration topique, les concentrations de substance active et de métabolite dans les globules rouges (GR) et l'inhibition plasmatique et de l'anhydrase carbonique dans les GR ont été mesurées. Le dorzolamide s'accumule dans les globules rouges pendant l'administration chronique en raison de la liaison sélective au CA-II, tandis que des concentrations extrêmement faibles de substance active libre dans le plasma sont maintenues. La substance active mère forme un seul métabolite N-déséthyl qui inhibe CA-II moins puissamment que la substance active mère mais inhibe également une isoenzyme moins active (CA-I). Le métabolite s'accumule également dans les globules rouges où il se lie principalement au CA-I. Le dorzolamide se lie modérément aux protéines plasmatiques (environ 33 %). Le dorzolamide est principalement excrété sous forme inchangée dans les urines ; le métabolite est également excrété dans l'urine. Une fois l'administration terminée, le dorzolamide élimine les globules rouges de manière non linéaire, ce qui entraîne initialement une baisse rapide de la concentration 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 consécutive à une administration oculaire au long cours, l'état d'équilibre a été atteint en 13 semaines. A l'état d'équilibre, il n'y avait virtuellement pas de principe actif 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 secondaire systémique cliniquement significatif n'ont été imputés directement à ces données.

Maléate de timolol

Dans une étude sur les concentrations plasmatiques du principe actif 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 plasmatiques moyennes après la prise du matin étaient en moyenne de 0,46 ng/ml et de 0,35 ng/ml après la prise de l'après-midi.

5.3 Données de sécurité précliniques

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

Dorzolamide

Chez des lapines 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, aucun effet oculaire indésirable n'a été observé chez les animaux traités par voie topique avec une solution ophtalmique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol ou avec une administration concomitante de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol. *In vitro* et *en* des études *in vivo* avec chacun des composants n'ont pas révélé de potentiel mutagène. Par conséquent, aucun risque significatif pour la sécurité humaine n'est attendu avec des doses thérapeutiques de DORZODROP T.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de benzalkonium
Hydroxyéthylcellulose
Mannitol
Citrates de sodium dihydraté
Hydroxyde de sodium pour ajustement du pH
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

24 mois.

Après première ouverture, le médicament doit être conservé maximum 28 jours.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation après première ouverture du médicament, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu du récipient

Flacon de 10 ml en polyéthylène basse densité (PEBD) blanc avec un compte-gouttes en PEBD blanc et un bouchon à vis en polyéthylène haute densité blanc (HDPE). Chaque flacon contient 5 ml de solution.

6.6 Précautions particulières d'élimination et autres manipulations

Pas d'exigences particulières.

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/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

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

10. DATE DE RÉVISION DU TEXTE

01/2023

10. DOSIMÉTRIE

Sans objet

11. INSTRUCTIONS POUR LA PRÉPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet

Conditions de prescription et de délivrance : Liste I