

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DORZOLAMIDE/TIMOLOL VIATRIS 20 mg/ml + 5 mg/ml, collyre en solution

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque millilitre 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 de 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 claire, incolore, légèrement visqueuse avec un pH compris entre 5,4 et 5,8 et une osmolarité comprise entre 242 à 323 mOsmol / kg.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

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

En cas d'utilisation concomitante avec un autre collyre, Dorzolamide/Timolol Viatris et l'autre collyre doivent être administrés à 10 minutes d'intervalle au moins.

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 flacon avec l'œil ou les parties avoisinantes.

Afin de garantir une dose correcte - l'embout compte-gouttes ne doit pas être agrandi.

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'œil et par la suite une perte de la vision.

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

Mode d'administration

Voie ophtalmique.

Mode d'emploi

1. Lavez-vous les mains.
2. Ouvrez le flacon. Faites attention de ne pas toucher votre ?il, la peau autour de votre ?il ou vos doigts avec l'embout du flacon.
3. Inclinez la tête vers l'arrière et tenez le récipient à l'envers au-dessus de votre ?il.
4. Tirez la paupière inférieure vers le bas et regardez vers le haut. Tenez le flacon par les côtés aplatis et pressez doucement pour laisser tomber une goutte dans l'espace entre la paupière inférieure et l'?il.
5. Fermez votre ?il et appuyez sur le coin intérieur de l'?il avec votre doigt pendant environ deux minutes. 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.
6. Répétez les étapes 3 à 5 pour l'autre ?il si votre médecin vous l'a prescrit.
7. Remettez le bouchon et fermez soigneusement le flacon.

Lors de l'utilisation d'une 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.

Population pédiatrique

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

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 ?2 ans et < 6 ans).

4.3. Contre-indications

Dorzolamide/Timolol Viartis est contre-indiqué chez les patients ayant :

- une hypersensibilité à l'un ou aux deux principes actifs, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- une maladie réactive des voies aériennes incluant 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 de second ou troisième degré non contrôlé par un stimulateur cardiaque, une insuffisance cardiaque patente, un choc cardiogénique ;
- une insuffisance rénale sévère (ClCr <30 ml/mn) ou une acidose hyperchlorémique.

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

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions cardio-vasculaires/respiratoires

Comme d'autres agents ophtalmiques utilisés localement, le dorzolamide/timolol passe dans la circulation systémique. Du fait de sa composante bêta-adrénergique, le timolol, les mêmes types d'effets indésirables cardio-vasculaires, pulmonaires et autres, observés avec les bêta-bloquants systémiques, peuvent se produire. Après application ophtalmique locale, la fréquence des effets indésirables systémiques est moindre qu'après administration systémique. Pour diminuer l'absorption systémique, voir rubrique 4.2.

Affections cardiaques

Chez les patients atteints de cardiopathie (par exemple, maladie coronarienne, angor de Prinzmetal ou insuffisance cardiaque) ou d'hypotension artérielle, l'administration d'un traitement bêta-bloquant doit être soigneusement pesée et un traitement par d'autres substances envisagé. Chez les patients souffrant de maladies cardio-vasculaires, il convient de rechercher des signes de dégradation de ces maladies et d'effets indésirables. En raison de leur effet négatif sur la vitesse de conduction, les bêta-bloquants ne doivent être administrés qu'avec précaution aux patients présentant un bloc cardiaque du premier degré.

Affections vasculaires

Des précautions doivent être prises en cas de traitement de patients atteints de troubles ou de maladies circulatoires périphériques sévères (formes sévères de maladie de Raynaud ou syndrome de Raynaud).

Affections respiratoires

Des réactions respiratoires pouvant aller jusqu'au décès par bronchospasme chez des patients asthmatiques ont été décrites après l'administration de certains bêta-bloquants à usage ophtalmique. Dorzolamide/Timolol Viartis doit être utilisé avec précautions en cas de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) légère à modérée et uniquement si le bénéfice attendu dépasse 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 pour tous les autres médicaments à usage ophtalmique administrés par voie locale, ce médicament peut passer dans la circulation générale. Le dorzolamide contient un groupe sulfonamido commun aux sulfonamides. Par conséquent, les mêmes types d'effets secondaires 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 secondaires oculaires, identiques à ceux observés avec le collyre à base de chlorhydrate de dorzolamide ont été observés avec ce médicament. Si de telles réactions surviennent, l'arrêt de ce médicament Viartis doit être envisagé.

Pendant la prise d'un bêta-bloquant, les patients qui ont des antécédents d'atopie ou de réaction anaphylactique sévère à un certain nombre d'allergènes peuvent être plus sensibles à

l'exposition répétée à ces allergènes et ne pas répondre aux doses habituelles d'adrénaline utilisées pour le traitement des réactions anaphylactiques.

Traitement concomitant

L'effet sur la pression intra-oculaire ou les effets connus du blocage bêta-adrénergique systémique peuvent être potentialisés quand du timolol est administré aux patients recevant déjà un bêta-bloquant par voie générale. La réponse de ces patients doit être surveillée attentivement. L'utilisation de deux bêtabloquants topiques est déconseillée (voir rubrique 4.5)

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

Arrêt du traitement

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

Autres effets des bêta-bloquants

Hypoglycémie/Diabète

Les bêta-bloquants doivent être administrés avec précautions aux patients sujets aux hypoglycémies spontanées ou aux patients souffrant d'un 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'une hyperthyroïdie. L'arrêt brutal du traitement bêta-bloquant peut provoquer une aggravation des symptômes.

Affections de la cornée

Les bêta-bloquants topiques peuvent induire une sécheresse oculaire. Les patients ayant des affections de la cornée 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 de l'anhydrase carbonique 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 ce médicament, des lithiases urinaires ont été rarement rapportées. Dorzolamide/Timolol Viartis contient un inhibiteur topique de l'anhydrase carbonique qui est absorbé par voie générale, les patients ayant un antécédent de calculs rénaux peuvent donc présenter un risque accru de lithiases urinaires lors de l'utilisation de ce médicament.

Autres

La prise en charge des patients ayant un glaucome aigu par fermeture de l'angle nécessite en plus des agents hypotenseurs d'autres mesures thérapeutiques. Ce médicament n'a pas été étudié chez les patients porteurs d'un glaucome aigu par fermeture de l'angle.

Des œdèmes cornéens et des décompensations irréversibles de la cornée ont été décrits chez des patients présentant une altération chronique pré-existante de la fonction cornéenne et/ou ayant des antécédents de chirurgie intra-oculaire lorsqu'ils sont traités par le dorzolamide. Les patients ayant un faible nombre de cellules endothéliales ont un risque accru de développer un œdème cornéen. La prescription de DORZOLAMIDE/TIMOLOL VIATRIS chez ce type de patient doit s'effectuer avec précaution.

Décollement de la choroïde

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 d'autres médicaments antiglaucomateux, on a observé chez certains patients une diminution de la réponse au maléate de timolol en collyre lors de 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 intra-oculaire moyenne n'a été observée après stabilisation initiale.

Population pédiatrique

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

Voir rubrique 5.1.

Chlorure de 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. Il 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 aucune différence dans le profil des événements indésirables chez les enfants par rapport aux adultes. Cependant, en général, les yeux des enfants réagissent plus fortement à un stimulus donné que l'adulte. L'irritation peut avoir un effet sur l'observance du traitement chez les enfants.

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 instillation et il est nécessaire d'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'interactions médicamenteuses n'a été faite avec Dorzolamide/timolol. Dans les études cliniques, ce médicament a été utilisé de façon concomitante sans interaction indésirable patente avec les médicaments systémiques suivants : inhibiteurs de l'enzyme de conversion, inhibiteurs calciques, diurétiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens dont l'aspirine, et des hormones (par exemple, estrogènes, insuline, thyroxine).

Il existe un risque d'additivité des effets aboutissant à une hypotension artérielle et/ou une bradycardie importante lorsqu'un collyre bêta-bloquant est administré en même temps que des inhibiteurs calciques, des médicaments entraînant une diminution des catécholamines ou des

bêta-bloquants, des anti-arythmiques (y compris l'amiodarone), des digitaliques, des parasympathomimétiques ou de la guanéthidine pris par voie orale, des narcotiques et des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO).

Une potentialisation des effets systémiques bêta-bloquants (par exemple, diminution de la fréquence cardiaque, dépression) a été rapportée lors de traitements associant les inhibiteurs du CYP2D6 (par ex., quinidine, fluoxetine, paroxetine) et le timolol.

Bien que Dorzolamide/Timolol seul ait peu ou pas d'effet sur le diamètre pupillaire, on a rapporté occasionnellement des cas de mydriase résultant de l'utilisation concomitante de collyre bêta-bloquant et d'épinéphrine (adrénaline).

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

Les bêta-bloquants 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

Dorzolamide/Timolol Viatris ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Dorzolamide

Il n'y a pas de données cliniques disponibles sur l'utilisation chez 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 pertinentes sur l'utilisation du timolol chez la femme enceinte. Le timolol est contre-indiqué pendant la grossesse, sauf s'il s'avère absolument nécessaire. Pour diminuer l'absorption systémique, voir rubrique 4.2.

Les études épidémiologiques n'ont pas mis de malformations en évidence, mais elles montrent qu'il existe un risque de retard de croissance intra-utérin lorsque des bêta-bloquants sont administrés par voie orale. De plus, des signes et symptômes de blocage bêta-adrénergique (bradycardie, hypotension artérielle, insuffisance respiratoire et hypoglycémie) ont été observés chez le nouveau-né lorsque des bêtabloquants ont été administrés jusqu'au moment de l'accouchement. Si ce médicament est administré jusqu'à l'accouchement, le nouveau-né doit être surveillé attentivement au cours des premiers jours de sa vie.

Allaitement

Il n'y a pas de données concernant l'excrétion de dorzolamide dans le lait maternel. Chez des rates en période de lactation recevant du dorzolamide, on a observé une diminution du poids chez les descendants. Les bêta-bloquants sont excrétés dans le lait maternel. Avec les doses thérapeutiques de timolol en collyre, il est cependant peu probable d'en observer une quantité suffisante dans le lait maternel pour induire des symptômes cliniques de blocage bêta-adrénergique chez le nourrisson. Pour diminuer l'absorption systémique, voir rubrique 4.2.

Si le traitement avec Dorzolamide/Timolol Viatris est nécessaire, alors l'allaitement n'est pas recommandé.

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, les effets indésirables observés avec DORAZOLAMIDE/TIMOLOL VIATRIS ont été cohérents avec ceux précédemment rapportés avec le chlorhydrate de dorzolamide et/ou le maléate de timolol.

Au cours des études cliniques, 1 035 patients ont été traités par Dorzolamide/Timolol. Approximativement 2,4 % d'entre eux ont arrêté le traitement par ce médicament en raison d'événements indésirables oculaires et approximativement 1,2 % des patients ont arrêté le traitement en raison d'événements indésirables locaux évocateurs d'allergie ou d'hypersensibilité (tels qu'inflammation de la paupière et conjonctivite).

Comme d'autres médicaments ophtalmiques à usage topique, Dorzolamide/Timolol passe dans la circulation systémique. Il peut en résulter les mêmes effets indésirables qu'avec les bêta-bloquants systémiques. Après administration ophtalmique topique, la fréquence des effets indésirables systémiques est moindre qu'après administration systémique.

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

Très fréquent (?1/10).

Fréquent (?1/100 et <1/10).

Peu fréquent (?1/1 000 et <1/100).

Rare (?1/10 000 et <1/1 000).

Très rare (?10 000).

Fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

Données tirées d'études cliniques, y compris les fréquences (le cas échéant).

Classes de systèmes d'organes (MedDRA)	Formule	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	
Affections du système immunitaire	DORZOLAMIDE/TIMOLOL VIATRIS				Si sy ré sy in ?c pr an
	Maléate de timolol, collyre en solution				Si sy ré al sy in ?c ra gé an
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Maléate de timolol, collyre en solution				

Affections psychiatriques	Maléate de timolol, collyre en solution			Dépression*	Inca...
Affections du système nerveux	Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution		Céphalées*		Et...
	Maléate de timolol, collyre en solution		Céphalées*	Etourdissements*, syncope*	Pa...
Affections oculaires	DORZOLAMIDE/TIMOLOL VIATRIS	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*	Irr...
	Maléate de timolol, collyre en solution		Signes et symptômes d'irritation oculaire incluant blépharites*, kératites*, hypoesthésie cornéenne et sécheresse oculaire*	Troubles visuels comprenant des modifications de la réfraction (dus parfois à l'arrêt du traitement par les myotiques)*	Pr...

Affections de l'oreille et du labyrinthe	Maléate de timolol, collyre en solution				Ac
Affections cardiaques	Maléate de timolol, collyre en solution			Bradycardie*	De th pa ? c an in ca co ca ca
	Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution				
Affections vasculaires	Maléate de timolol, collyre en solution				Hy cl ph R fr ex
	Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution				
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	DORZOLAMIDE/TIMOLOL VIATRIS		Sinusite		Es in re rh br
	Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution				Ep
	Maléate de timolol, collyre en solution			Dyspnée*	Br (s pa un br pr in re
Affections gastro-intestinales	DORAZOLAMIDE/TIMOLOL VIATRIS	Dysgueusie			
	Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution		Nausées*		Irr sé
	Maléate de timolol, collyre en solution			Nausées*, dyspepsie*	Di sé

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	DORZOLAMIDE/TIMOLOL VIATRIS				
	Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution				
	Maléate de timolol, collyre en solution				
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Maléate de timolol, collyre en solution				
Affections du rein et des voies urinaires	DORAZOLAMIDE/TIMOLOL VIATRIS			Lithiase urinaire	
Affections des organes de reproduction et du sein	Maléate de timolol, collyre en solution				
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 Dorzolamide/Timolol depuis sa mise sur le marché.

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

Examens biologiques

Dorzolamide/Timolol n'a pas été associé à des troubles électrolytiques cliniquement pertinents 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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

4.9. Surdosage

Il n'existe pas de données chez l'Homme concernant un surdosage par ingestion accidentelle ou volontaire de Dorzolamide/Timolol.

Symptômes

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 bêta-bloquants par voie générale tels qu'étourdissements, céphalées, dyspnée, bradycardie, bronchospasme et arrêt cardiaque. Les symptômes les plus fréquents observés 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. Les effets suivants ont été rapportés à la suite d'une ingestion orale : somnolence; en application locale : nausées, étourdissements, céphalées, fatigue, rêves anormaux et dysphagie.

Traitement

Le traitement doit être symptomatique et adapté. L'ionogramme sanguin (en particulier le potassium) et le 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, bêta-bloquants, Timolol, associations

Code ATC : S01ED51

Mécanisme d'action

Dorzolamide/Timolol Viartis est une association de deux constituants : le chlorhydrate de dorzolamide et le maléate de timolol. Chacun de ces deux constituants diminue la pression intra-oculaire élevée en réduisant la sécrétion d'humeur aqueuse 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

Patients adultes :

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 par voie orale, l'administration locale de chlorhydrate de dorzolamide permet une action directe du principe actif 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 principe actif 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 principe actif 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 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 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 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 secondaire oculaire chez des animaux traités par voie locale avec du chlorhydrate de dorzolamide et du maléate de timolol 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 Dorzolamide/Timolol Viatris.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Mannitol, hydroxyéthyl cellulose, citrate de sodium, hydroxyde de sodium, chlorure de benzalkonium, eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

Avant ouverture : 2 ans.

Après ouverture : 28 jours après la première ouverture du flacon.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation. 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 à usage ophtalmique blanc opaque (PE de densité intermédiaire), muni d'un embout compte-gouttes scellé (PEBD) et avec un bouchon à vis (PEHD) et une bague d'inviolabilité au niveau du col.

Boîte de 1, 3 ou 6 flacons de 5 ml.

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

VIATRIS SANTE

1 RUE DE TURIN

69007 LYON

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 419 606 9 7 : 1 flacon (PE) de 5 ml avec embout compte-gouttes (PEBD).
- 34009 419 607 5 8 : 3 flacons (PE) de 5 ml avec embout compte-gouttes (PEBD).
- 34009 419 608 1 9 : 6 flacons (PE) de 5 ml avec embout compte-gouttes (PEBD).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.