

## DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

## COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Dorzolamide :20 mg (sous forme de chlorhydrate de dorzolamide) et Timolol : 5 mg (sous forme de maléate de timolol), pour 1 ml de collyre en solution.

Excipient à effet notoire : chaque ml de solution contient 0,15 mg de chlorure de benzalkonium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique « Liste des excipients ».

## FORME PHARMACEUTIQUE

Collyre en solution.

Solution incolore, légèrement visqueuse

## DONNEES CLINIQUES

### Indications thérapeutiques

DORZOLAMIDE/TIMOLOL ACTAVIS 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.

### Posologie et mode d'administration

La dose est d'une goutte de DORZOLAMIDE/TIMOLOL ACTAVIS 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 ACTAVIS 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.

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'emploi

- 1) Vissez le bouchon à fond pour percer le flacon.
- 2) Inclinez la tête vers l'arrière et tirez légèrement la paupière inférieure vers le bas pour pouvoir instiller les gouttes entre la paupière et l'œil.
- 3) Renversez le flacon en le tenant entre le pouce et l'index. Pressez doucement jusqu'à ce qu'une seule goutte tombe dans l'œil comme indiqué par votre médecin. NE TOUCHEZ PAS L'ŒIL OU LA PAUPIERE AVEC L'EMBOUT DU FLACON.
- 4) Répétez les étapes 2 et 3 pour l'autre œil si votre médecin l'a prescrit.
- 5) Revissez le bouchon en tournant jusqu'à ce qu'il soit fermement en contact avec le flacon. Ne serrez pas trop fort le bouchon.
- 6) L'embout est conçu pour délivrer une goutte pré-calibrée ; par conséquent, n'élargissez pas le trou de l'embout.

### Utilisation chez l'enfant

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 « Propriétés pharmacodynamiques » pour plus d'informations sur la tolérance chez l'enfant de 2 ans ou plus et de moins de 6 ans).

## Contre-indications

DORZOLAMIDE/TIMOLOL ACTAVIS est contre-indiqué chez les patients ayant :

- 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 bloc auriculo-ventriculaire de second ou troisième degré, une insuffisance cardiaque patente, un choc cardiogénique,
- une insuffisance rénale sévère (CICr < 30 ml/mn) ou une acidose hyperchlorémique,
- une hypersensibilité à l'un ou aux deux principes actifs ou à l'un des excipients.

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

## Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

### Réactions cardio-vasculaires/respiratoires

Comme pour d'autres médicaments à usage ophtalmique administrés par voie locale, ce médicament peut passer dans la circulation générale. Le timolol est un bêta-bloquant. Par conséquent, les mêmes types d'effets secondaires que ceux observés avec les bêta-bloquants pris par voie générale peuvent survenir, en cas d'administration par voie locale, y compris une aggravation de l'angor de Prinzmetal, une aggravation de troubles circulatoires sévères périphériques et centraux, et une hypotension.

En raison de la présence du maléate de timolol, une insuffisance cardiaque doit être correctement contrôlée avant de commencer le traitement par DORZOLAMIDE/TIMOLOL ACTAVIS. Chez les patients ayant un antécédent de maladie cardiaque sévère, on doit surveiller la survenue de signes d'insuffisance cardiaque et vérifier la fréquence cardiaque.

Des réactions respiratoires et des réactions cardiaques, y compris le décès par bronchospasme chez des patients asthmatiques ou plus rarement le décès lié à une insuffisance cardiaque, ont été rapportées après administration de maléate de timolol.

### Insuffisance hépatique

DORZOLAMIDE/TIMOLOL ACTAVIS 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 DORZOLAMIDE/TIMOLOL. Si de telles réactions surviennent, l'arrêt de DORZOLAMIDE/TIMOLOL ACTAVIS doit être envisagé.

Les patients prenant des bêta-bloquants et ayant des antécédents d'atopie ou des antécédents de réactions anaphylactiques sévères à divers allergènes peuvent avoir des réactions plus intenses lors d'une provocation allergénique par contacts accidentels, diagnostiques ou thérapeutiques répétés avec ces allergènes. Ces patients peuvent ne pas répondre aux doses habituelles d'épinéphrine utilisées pour traiter de telles réactions anaphylactiques.

### Traitement concomitant

Il n'est pas recommandé d'associer DORZOLAMIDE/TIMOLOL ACTAVIS avec :

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

### 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**

Le traitement par bêta-bloquants peut masquer certains symptômes d'hypoglycémie chez des patients ayant un diabète ou une hypoglycémie.

Le traitement par bêta-bloquants peut masquer certains symptômes d'hyperthyroïdie. Un arrêt brutal du traitement par bêta-bloquants peut précipiter une aggravation des symptômes.

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 acidobasiques, particulièrement chez des patients ayant un antécédent de calculs rénaux. Même si l'on n'a pas observé de troubles acidobasiques avec DORZOLAMIDE/TIMOLOL, des lithiases urinaires ont été rarement rapportées. DORZOLAMIDE/TIMOLOL contient un inhibiteur 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 DORZOLAMIDE/TIMOLOL.

### **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. DORZOLAMIDE/TIMOLOL 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. Le dorzolamide par voie locale doit être utilisé avec prudence chez de tels patients.

Des décollements de la choroïde contemporains d'hypotonie oculaire, ont été rapportés après traitement chirurgical lors de l'administration de traitements diminuant la sécrétion de l'humeur aqueuse.

Comme avec d'autres 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.

### **Utilisation de lentilles de contact**

DORZOLAMIDE/TIMOLOL ACTAVIS contient un conservateur, le chlorure de benzalkonium, qui peut provoquer une irritation oculaire. Retirer les lentilles de contact avant l'instillation du collyre et attendre au moins 15 minutes avant de les remettre. Le chlorure de benzalkonium est connu pour colorer les lentilles de contact souples.

## **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Aucune étude spécifique d'interactions médicamenteuses n'a été faite avec DORZOLAMIDE/TIMOLOL ACTAVIS.

Dans les études cliniques, DORZOLAMIDE/TIMOLOL a été utilisé sans interaction indésirable patente avec les médicaments 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).

Cependant, il existe un risque d'effets additifs et de survenue d'hypotension et/ou de bradycardie marquée lorsque le timolol en collyre est administré en même temps que des inhibiteurs calciques par voie orale, des médicaments entraînant une diminution des catécholamines, des bêta-bloquants, des antiarythmiques (y compris l'amiodarone), des digitaliques, des parasymphomimétiques, des narcotiques et des inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO).

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, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine) 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 maléate de timolol collyre 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.

## **Grossesse et allaitement**

### **Grossesse**

DORZOLAMIDE/TIMOLOL ACTAVIS ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Dorzolamide

Il n'y a pas de donnée clinique disponible sur l'utilisation chez la femme enceinte.

Le dorzolamide a entraîné des effets tératogènes chez le lapin à des doses maternotoxiques (voir rubrique « Données de sécurité préclinique »).

Timolol

Des études épidémiologiques contrôlées avec des bêta-bloquants par voie générale n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène, cependant des effets pharmacologiques tels qu'une bradycardie ont été observés chez des fœtus ou des nouveau-nés. Si DORZOLAMIDE/TIMOLOL ACTAVIS est administré jusqu'à l'accouchement, le nouveau-né doit être surveillé attentivement durant les premiers jours de la vie.

### **Allaitement**

Il n'y a pas de données concernant l'excrétion de dorzolamide dans le lait maternel. Chez des rates en période de lactation recevant du dorzolamide, on a observé une diminution du poids chez les descendants. Le timolol est excrété dans le lait maternel chez la femme. Si le traitement avec DORZOLAMIDE/TIMOLOL ACTAVIS est nécessaire, alors l'allaitement n'est pas recommandé.

## **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.

## **Effets indésirables**

Dans les études cliniques, aucun effet indésirable spécifique de DORZOLAMIDE/TIMOLOL n'a été observé; les effets indésirables ont été limités à ceux précédemment rapportés avec le chlorhydrate de dorzolamide et/ou le maléate de timolol.

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 DORZOLAMIDE/TIMOLOL 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 que inflammation de la paupière et conjonctivite).

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) et rare (≥1/10 000 et <1/1 000)

### **Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif :**

*Maléate de timolol, collyre en solution :*

Rare : lupus érythémateux disséminé.

### **Troubles du système nerveux :**

*Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution :*

Fréquent : céphalées\*.

Rare : étourdissements\*, paresthésies\*.

Maléate de timolol, collyre en solution :

Fréquent : céphalées\*.

Peu fréquent : étourdissements\*, dépression\*.

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

**Troubles oculaires :**

DORZOLAMIDE/TIMOLOL :

Très fréquent : brûlures et picotements.

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

Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution :

Fréquent : inflammation palpébrale\*, irritation palpébrale\*.

Peu fréquent : iridocyclite\*.

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

Maléate de timolol, collyre en solution :

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

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

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

**Troubles de l'oreille et du conduit auditif :**

Maléate de timolol, collyre en solution :

Rare : sifflements d'oreille\*.

**Troubles cardiaques et vasculaires :**

Maléate de timolol, collyre en solution :

Peu fréquent : bradycardie\*, syncope\*.

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

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :**

DORZOLAMIDE/TIMOLOL :

Fréquent : sinusite.

Rare : essoufflement, insuffisance respiratoire, rhinite.

Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution :

Rare : épistaxis\*.

Maléate de timolol, collyre en solution :

Peu fréquent : dyspnée\*.

Rare : bronchospasme (surtout chez les patients ayant une maladie bronchospastique pré-existante)\*, toux\*.

**Troubles gastrointestinaux :**

DORZOLAMIDE/TIMOLOL :

Très fréquent : altération du goût.

*Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution :*

Fréquent : nausées\*.

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

*Maléate de timolol, collyre en solution :*

Peu fréquent : nausées\*, dyspepsie\*.

Rare : diarrhée, sécheresse buccale\*.

**Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés :**

*DORZOLAMIDE/TIMOLOL :*

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

*Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution :*

Rare : rash\*.

*Maléate de timolol, collyre en solution :*

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

**Troubles rénaux et urinaires :**

*DORZOLAMIDE/TIMOLOL :*

Peu fréquent : lithiase urinaire.

**Troubles des organes de reproduction et des seins :**

*Maléate de timolol, collyre en solution :*

Rare : maladie de La Peyronie\*.

**Troubles généraux et accidents liés au site d'administration :**

*DORZOLAMIDE/TIMOLOL :*

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

*Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution :*

Fréquent : asthénie/fatigue\*.

*Maléate de timolol, collyre en solution :*

Peu fréquent : asthénie/fatigue\*.

\* Ces effets indésirables ont également été observés avec DORZOLAMIDE/TIMOLOL depuis sa mise sur le marché.

**Examens biologiques :**

DORZOLAMIDE/TIMOLOL n'a pas été associé à des troubles électrolytiques dans les études cliniques.

## **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 que 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. Le 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

## **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : **antiglaucomateux et myotiques, bêta-bloquants, Timolol, associations**

Code ATC : **S01ED51**

### **Mécanisme d'action**

DORZOLAMIDE/TIMOLOL ACTAVIS 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 procès ciliaires de l'œil diminue la sécrétion d'humeur aqueuse, en ralentissant probablement la formation des ions bicarbonates avec une diminution secondaire du transport du sodium et des liquides. Le 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, DORZOLAMIDE/TIMOLOL ACTAVIS 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. DORZOLAMIDE/TIMOLOL ACTAVIS 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.

### **Utilisation chez l'enfant**

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.

## **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 acidobasique 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.

## **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 ACTAVIS.

## **DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **Liste des excipients**

Mannitol, citrate de sodium, hydroxyéthylcellulose, hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH), chlorure de benzalkonium, eau pour préparations injectables.

### **Incompatibilités**

Sans objet.

### **Durée de conservation**

Avant ouverture: 30 mois.

Après première ouverture du flacon : à conserver 28 jours maximum.

### **Précautions particulières de conservation**

Pas de précautions particulières de conservation.

### **Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon de 10 ml (contenant 5 ml de solution) blanc opaque (PE de densité intermédiaire) muni d'un compte-goutte blanc opaque (PEBD) et d'un bouchon blanc opaque (PEHD) avec une bague d'inviolabilité.

Boîte de 1, 3, 6, ou 10 flacons contenant 5 ml de solution.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Pas d'exigences particulières.

## **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

**ACTAVIS GROUP PTC EHF**  
REYJAVIKURVEGUR 76-78  
220 HAFNARFJORDUR  
ISLANDE

## **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

**ACTAVIS FRANCE**  
CENTRE D'AFFAIRES LA BOURSIDIÈRE  
92357 LE PLESSIS-ROBINSON CEDEX

## **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

- 273 239-7 ou 34009 273 239 7 3 : 1 flacon(s) contenant 5 ml de solution avec compte-gouttes polyéthylène basse densité (PEBD).  
Prix : 8.04 €  
Remb. 65% Sec.Soc. Agréé aux collectivités

## **DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

17 mai 2013.

## **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Mai 2013.

## **DOSIMETRIE**

Sans objet.

## **INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I.