ANSM - Mis à jour le : 31/08/2026

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

COSIDIME 20 mg/mL + 5 mg/mL, collyre en solution

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Dorzolamide (sous forme de chlorhydrate)..... 20 mg
Timolol (sous forme de maléate)..... 5 mg

Pour 1 mL.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Collyre en solution.

Solution transparente, incolore, légèrement visqueuse, de pH 5,0 à 6,0 et d'une osmolalité de 251-289 mOsM/kg.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Indiqué dans le traitement de l'augmentation de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients présentant un glaucome à angle ouvert, ou un glaucome pseudo-exfoliatif, lorsqu'une monothérapie topique par bétabloquant est insuffisante.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie est une goutte de COSIDIME collyre en solution deux fois par jour dans le cul-de-sac conjonctival de l'œil ou des yeux affectés.

En cas d'utilisation concomitante d'un autre médicament ophtalmique topique, COSIDIME collyre en solution et l'autre médicament doivent être administrés à au moins 10 minutes d'intervalle.

COSIDIME collyre en solution est une solution stérile qui ne contient pas d'agent de conservation. La solution du flacon multi-dose peut être utilisée pendant au plus 28 jours après la première ouverture pour une administration dans l'œil ou les yeux affectés.

Les patients doivent être informés qu'ils doivent se laver les mains avant l'utilisation et d'éviter de mettre en contact l'embout du flacon avec l'œil ou les structures environnantes afin d'éviter une lésion oculaire.

Les patients doivent aussi être informés que les solutions ophtalmiques incorrectement manipulées peuvent devenir contaminées par des bactéries communes, connues pour

provoquer des infections oculaires. L'utilisation de solutions contaminées peut provoquer des lésions graves de l'œil, susceptibles d'entraîner une perte de vision.

Population pédiatrique

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

La sécurité chez les patients pédiatriques de moins de 2 ans n'a pas été établie. (Voir rubrique 5.1 pour plus d'informations sur la sécurité chez les patients pédiatriques d'âge ? 2 ans et 6 ans).

Mode d'administration

Avant l'instillation du collyre

- Les patients doivent être informés qu'ils doivent se laver les mains avant d'ouvrir le flacon.

- Les patients doivent également être informés qu'ils ne doivent pas utiliser ce médicament si la fermeture de sécurité scellée du col du flacon a été rompue avant la première utilisation.

- Lors de la première utilisation, avant l'instillation d'une goutte dans l'œil, le patient doit s'entraîner à utiliser le flacon en le comprimant lentement pour émettre une goutte en dehors de l'œil.

- Quand le patient se sent confiant pour administrer une goutte à la fois, il doit adopter une position la plus confortable pour l'instillation des gouttes (assis, allongé sur le dos ou debout devant un miroir).

Instillation

1. Le flacon doit être tenu juste sous le bouchon et le bouchon doit être pivoté pour ouvrir le flacon. Afin d'éviter une contamination de la solution, il faut éviter tout contact de l'embout du flacon avec toute surface.

2. Le patient doit basculer la tête en arrière et tenir le flacon au-dessus de l'œil.

3. Le patient doit tirer la paupière inférieure vers le bas et regarder vers le haut. La partie moyenne du flacon doit être délicatement comprimée et une goutte doit tomber sur l'œil du patient. Quelques secondes peuvent s'écouler entre la compression du flacon et la sortie de la goutte. Le flacon ne doit pas être comprimé trop fortement.

Les patients doivent être informés qu'ils doivent demander conseil à leur médecin, pharmacien ou infirmier/ère s'ils ont des doutes sur la méthode d'administration du médicament.

4. Le patient doit cligner deux ou trois fois les paupières pour répartir la goutte sur l'œil.

5. Après l'instillation de COSIDIME, le patient devra appuyer son doigt dans le coin de l'œil, à côté du nez, 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. Si nécessaire, répéter les étapes 2 à 5 pour l'administration sur l'autre œil. Le patient doit être clairement informé si un seul œil nécessite un traitement et le cas échéant, quel œil est affecté.

7. Après chaque utilisation et avant de remettre en place le capuchon, le flacon doit être secoué une fois vers le bas, sans toucher l'embout, pour éliminer toute solution résiduelle de l'embout. C'est nécessaire pour permettre l'administration des gouttes ultérieurement.

8. À la fin des 28 jours d'utilisation du médicament, il peut subsister du COSIDIME dans le flacon. Le patient ne doit pas utiliser le reste de médicament contenu dans le flacon après le déroulement du traitement. Les patients ne doivent pas utiliser le collyre pendant plus de 28 jours après la première ouverture du flacon.

4.3. Contre-indications

COSIDIME collyre en solution est contre-indiqué chez des patients qui présentent les conditions suivantes :

- maladie réactive des voies respiratoires, notamment asthme ou antécédent d'asthme bronchique, ou broncho-pneumopathie obstructive chronique sévère
- bradycardie sinusale, syndrome sinusal, bloc sino-auriculaire, bloc auriculo-ventriculaire de deuxième ou troisième degré non contrôlé par un stimulateur cardiaque, insuffisance cardiaque avérée, choc cardiogénique
- insuffisance rénale sévère (ClCr 30 mL/mn) ou acidose hyperchlorémique
- hypersensibilité à une ou aux deux substances actives ou à un des excipients mentionnés dans la rubrique 6.1

Les contre-indications ci-dessus sont basées sur les composants et ne sont pas spécifiques de l'association.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions cardiovasculaires/ respiratoires

Comme d'autres médicaments ophtalmiques topiques, le timolol est l'objet d'une absorption systémique. Comme le composant timolol est bêta-adrénergique, les mêmes types d'effets cardiovasculaires, pulmonaires et autres effets indésirables que ceux observés avec les bétabloquants systémiques peuvent survenir. L'incidence des effets indésirables systémiques après une instillation ophtalmique topique est plus faible que lors d'administration systémique. Pour la réduction de l'absorption systémique, voir rubrique 4.2.

Affections cardiaques

Les patients avec maladies cardiovasculaires (par exemple coronaropathie, angor de Prinzmetal et insuffisance cardiaque) et sous traitement hypotenseur par bétabloquants doivent être soigneusement évalués, et un traitement avec d'autres substances actives doit être envisagé. Les patients avec maladie cardiovasculaire doivent être surveillés pour la détection des signes d'aggravation de ces maladies et l'apparition d'effets secondaires.

Du fait de leur effet négatif sur le temps de conduction, les bétabloquants doivent être administrés avec prudence chez les patients avec bloc cardiaque du premier degré.

Affections vasculaires

Les patients avec troubles/anomalies circulatoires périphériques sévères (par exemple formes sévères de la maladie ou du syndrome de Raynaud) doivent être traités avec prudence.

Affections respiratoires

Des réactions respiratoires, y compris le décès par bronchospasme chez des patients asthmatiques, ont été rapportées après administration de bétabloquants ophtalmiques.

COSIDIME collyre en solution doit être utilisé avec prudence chez les patients avec broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) légère à modérée, et seulement si le bénéfice potentiel est supérieur au risque potentiel.

Insuffisance hépatique

Ce médicament n'a pas été étudié chez des patients avec insuffisance hépatique et doit donc être utilisé avec prudence chez ces patients.

Immunologie et hypersensibilité

Comme pour tout médicament ophtalmique topique, ce médicament peut entraîner une absorption systémique. Le dorzolamide contient un groupe sulfonamide, également présent dans les sulfamides. Par conséquent, les mêmes types d'effets indésirables que ceux observés avec l'administration systémique de sulfamides peuvent survenir suite à une administration topique, notamment des réactions sévères comme un syndrome de Stevens-Johnson ou une nécrolyse épidermique toxique. L'utilisation de ce médicament doit être arrêtée en cas d'apparition de signes de réactions graves ou d'hypersensibilité.

Des réactions indésirables oculaires, similaires à celles observées avec les collyres à base de chlorhydrate de dorzolamide, ont été observées avec ce médicament. Si de telles réactions surviennent, il convient d'envisager l'arrêt de l'utilisation de COSIDIME collyre en solution.

Les patients sous bétabloquants qui ont des antécédents d'atopie ou de réactions anaphylactiques sévères à divers allergènes peuvent être plus réactifs à des contacts répétés à de tels allergènes et ne pas répondre aux doses habituelles d'adrénaline utilisées pour traiter les réactions anaphylactiques

Traitement concomitant

L'effet sur la pression intraoculaire ou les effets systémiques bétabloquants connus peuvent être potentialisés lorsque le timolol est administré à des patients déjà traités par un bétabloquant systémique. La réponse de ces patients doit être étroitement surveillée. L'utilisation de deux agents bêta-adrénergiques topiques est déconseillée (voir rubrique 4.5).

L'utilisation du dorzolamide et d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique oraux est déconseillée.

Arrêt du traitement

Comme avec les bétabloquants systémiques, s'il est nécessaire d'arrêter le timolol ophtalmique chez des patients avec coronaropathie, le traitement doit être arrêté progressivement.

Autres effets des bétabloquants

Hypoglycémie/ diabète

Les bétabloquants doivent être administrés avec prudence chez les patients sujets à une hypoglycémie spontanée ou chez les patients atteints d'un diabète instable, parce que les

bétabloquants peuvent masquer les signes et symptômes d'hypoglycémie aiguë.

Les bétabloquants peuvent également masquer les signes d'hyperthyroïdie. Un sevrage brutal du traitement par bétabloquants peut précipiter une aggravation des symptômes.

Affections de la cornée

Les bétabloquants ophtalmiques peuvent induire une sécheresse oculaire. Les patients qui présentent des affections de la cornée doivent être traités avec prudence.

Anesthésie chirurgicale

Les préparations ophtalmiques contenant des bétabloquants peuvent bloquer les effets systémiques des bêta-agonistes, par exemple de l'adrénaline. L'anesthésiste doit être informé lorsque le patient est traité par le timolol.

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

Autres effets de l'inhibition de l'anhydrase carbonique

Le traitement oral par inhibiteurs de l'anhydrase carbonique a été associé à une lithiase urinaire résultant de déséquilibres acidobasiques, particulièrement chez des patients avec antécédents de calculs rénaux. Bien qu'on n'ait pas observé de déséquilibres acidobasiques avec le dorzolamide/timolol (formulation avec conservateur), des cas de lithiases urinaires ont été rarement rapportés. Comme l'association dorzolamide/timolol sans conservateur contient un inhibiteur de l'anhydrase carbonique topique à absorption systémique, les patients avec antécédents de calculs rénaux peuvent donc présenter un risque accru de lithiases urinaires lors de l'utilisation de ce médicament.

Autres

La prise en charge de patients avec glaucome aigu par fermeture de l'angle nécessite des interventions thérapeutiques en plus des médicaments hypotenseurs. Ce médicament n'a pas été étudié chez les patients atteints de glaucome aigu par fermeture de l'angle.

Des cas d'œdème cornéen et de décompensation irréversible de la cornée ont été décrits lors de traitement par dorzolamide chez des patients présentant une altération chronique préexistante de la cornée et/ou ayant des antécédents de chirurgie intraoculaire. Les patients avec faible nombre de cellules endothéliales présentent un plus grand risque de développer un œdème cornéen. Il convient de prendre des précautions lors de prescription de dorzolamide/timolol chez ces patients.

Un décollement de la choroïde a été rapporté lors d'administration de traitements diminuant la sécrétion de l'humeur aqueuse (par exemple timolol, acétazolamide) après chirurgie filtrante.

Comme avec d'autres antiglaucomateux, on a observé chez certains patients une diminution de la réponse au maléate de timolol ophtalmique lors de traitement prolongé. Cependant, dans des études cliniques au cours desquelles 164 patients ont été suivis pendant au moins trois ans, on n'a observé aucune différence significative de la pression intraoculaire moyenne après la stabilisation initiale.

Les patients avec antécédents d'allergie de contact à l'argent ne doivent pas utiliser ce médicament parce que les gouttes peuvent contenir des traces d'argent provenant du flacon.

Utilisation de lentilles de contact

Ce médicament n'a pas été étudié chez des patients porteurs de lentilles de contact.

Population pédiatrique

Voir rubrique 5.1

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

Des études d'interaction médicamenteuses spécifiques n'ont pas été effectuées avec dorzolamide/ timolol sans conservateur.

Dans une étude clinique, ce médicament a été utilisé de manière concomitante avec les médicaments suivants sans signe d'interaction indésirable : inhibiteurs de l'enzyme de conversion, inhibiteurs calciques, diurétiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens dont l'acide acétylsalicylique, et hormones (par exemple œstrogènes, insuline, thyroxine).

Il y existe un risque d'effets additifs d'apparition d'hypotension et/ou de bradycardie marquée lorsqu'un collyre bétabloquant est administré concomitamment avec des inhibiteurs calciques oraux, des médicaments entraînant une diminution des catécholamines, d'inhibiteurs bêta-adrénergiques, d'antiarythmiques (notamment l'amiodarone), de digitaliques, de parasympathomimétiques, de guanéthidine, de narcotiques et d'inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO).

Une potentialisation des effets systémiques bétabloquants (par exemple diminution de la fréquence cardiaque, dépression) a été rapportée lors de traitements associant des inhibiteurs du CYP2D6 (par ex. quinidine, fluoxétine, paroxétine) et le timolol.

Bien que le dorzolamide/timolol (formulation avec conservateur) seul ait peu ou pas d'effet sur le diamètre pupillaire, on a rapporté occasionnellement des cas de mydriase résultant de l'utilisation concomitante d'un bétabloquant ophtalmique et d'adrénaline (épinéphrine).

Les bétabloquants peuvent augmenter l'effet hypoglycémiant des antidiabétiques.

Les bétabloquants oraux peuvent exacerber le rebond de l'hypertension qui peut suivre le sevrage de la clonidine.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Le dorzolamide/timolol ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Dorzolamide

On ne dispose pas de données cliniques adéquates sur l'exposition pendant la grossesse. Le dorzolamide a produit des effets tératogènes chez le lapin à des doses maternotoxiques (voir rubrique 5.3).

Timolol

On ne dispose 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 claire nécessité. Pour la réduction de l'absorption systémique, voir rubrique 4.2.

Les études épidémiologiques n'ont pas montré d'effets tératogènes, mais indiquent un risque de retard de croissance intra-utérine lors d'administration orale de bétabloquants. En outre, des signes et symptômes d'un effet bétabloquant (par ex. bradycardie, hypotension, détresse respiratoire et hypoglycémie) ont été observés chez des nouveau-nés, lorsque des bêtabloquants étaient administrés jusqu'à l'accouchement. Si ce médicament est administré jusqu'à l'accouchement, le nouveau-né doit être étroitement surveillé durant les premiers jours

de la vie.

Allaitement

On ignore si le dorzolamide est excrété dans le lait maternel humain. Chez des rates en période de lactation recevant du dorzolamide, on a observé une diminution du poids dans les portées.

Les bétabloquants sont excrétés dans le lait maternel. Cependant, aux doses thérapeutiques du timolol en collyre, il est peu probable qu'une quantité suffisante soit présente dans le lait pour produire des symptômes cliniques des bétabloquants chez le nourrisson. Pour la réduction de l'absorption systémique, voir rubrique 4.2. L'allaitement est déconseillé si un traitement par COSIDIME est nécessaire.

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 menée. Des réactions indésirables possibles comme une vision trouble peuvent altérer l'aptitude de certains patients à conduire et/ou à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Dans une étude clinique, les effets indésirables observés avec le dorzolamide/timolol sans conservateur étaient similaires avec ceux antérieurement rapportés avec le dorzolamide/timolol (formulation avec conservateur), le chlorhydrate de dorzolamide et/ou le maléate de timolol.

Dans les études cliniques, 1 035 patients ont été traités par dorzolamide/timolol (formulation avec conservateur). Environ 2,4 % de l'ensemble des patients ont arrêté le traitement par dorzolamide/timolol (formulation avec conservateur) à cause d'événements indésirables oculaires ; environ 1,2 % de l'ensemble des patients ont arrêté le traitement en raison d'événements indésirables locaux évocateurs d'allergie ou d'hypersensibilité (comme une inflammation de paupière et une conjonctivite).

Dans une étude comparative en double aveugle d'administrations répétées, le dorzolamide/timolol sans conservateur a montré un profil de sécurité similaire au dorzolamide/timolol (formulation avec conservateur).

Comme d'autres médicaments à usage ophtalmique topiques, le timolol passe dans la circulation systémique. Cela peut induire des effets indésirables similaires à ceux observés avec des bétabloquants systémiques. L'incidence des effets indésirables systémiques après une instillation ophtalmique topique est plus faible que lors d'administration systémique.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec le dorzolamide/timolol sans conservateur ou l'un de ses composants, soit dans des études cliniques soit dans le cadre de la pharmacovigilance : [très fréquent : (? 1/10), fréquent : (? 1/100, 1/10), peu fréquent : (? 1/1 000, 1/100), et rare : (? 1/10 000, 1/1 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)]

Classe de systèmes d'organes (meddra)	Formulation	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée**
Affections du système immunitaire	Dorzolamide/ timolol sans conservateur				Signes et symptômes de réactions allergiques systémiques, notamment angio-œdème, urticaire, prurit, rash, anaphylaxie	

Classe de systèmes d'organes (meddra)	Formulation	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée**
Maléate de timolol, collyre en solution				Signes et symptômes de réactions allergiques notamment angio-œdème, urticaire, rash localisé et généralisé, 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	Hallucination
Affections du système nerveux	Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution		Céphalée*		Vertiges*, paresthésie*	
	Maléate de timolol, collyre en solution		Céphalée*	Vertiges*, syncope*	Paresthésie*, augmentation des signes et symptômes de myasthénie grave, diminution de la libido*, accident vasculaire cérébral*, ischémie cérébrale	
Affections oculaires	Dorzolamide/ timolol sans conservateur	Brûlure et picotement	Hyperhémie conjonctivale, vision trouble, érosion de la cornée, démangeaisons oculaires, larmoiement			Sensation de corps étranger dans l'œil, photophobie

Classe de systèmes d'organes (meddra)	Formulation	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée**
Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution		Inflammation de paupière*, irritation de paupière*	Iridocyclite*	Irritations notamment rougeur*, douleur*, croûtes sur les paupières*, myopie passagère (disparaissant avec l'arrêt du traitement), œdème cornéen*, hypotonie oculaire*, décollement de la choroïde (après chirurgie filtrante)*	Sensation de corps étranger dans l'œil	
Maléate de timolol, collyre en solution		Signes et symptômes d'irritation oculaire, notamment blépharite*, kératite*, diminution de la sensibilité de la cornée et sécheresse oculaire*	Troubles visuels, notamment modifications de la réfraction (dues dans certains cas à l'arrêt d'un traitement myotique)*	Ptose, diplopie, décollement de la choroïde (après chirurgie filtrante)* (voir rubrique 4.4, Mises en garde spéciales et précautions d'emploi)	Prurit, larmoiement, rougeur, vision trouble, érosion de la cornée	
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Maléate de timolol, collyre en solution				Acouphènes*	
Affections cardiaques	Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution					Palpitations, tachycardie
	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	Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution					Hypertension

Classe de systèmes d'organes (meddra)	Formulation	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée**
	Maléate de timolol, collyre en solution			Hypotension*, claudication, phénomène de Raynaud*, froideur des mains et des pieds*		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dorzolamide/ timolol sans conservateur		Sinusite		Essoufflement, insuffisance respiratoire, rhinite, rarement bronchospasme	Dyspnée
	Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution				Epistaxis*	Dyspnée
	Maléate de timolol, collyre en solution			Dyspnée*	Bronchospasme (principalement chez des patients avec maladie bronchospastique préexistante)*, insuffisance respiratoire, toux*	
Affections gastro-intestinales	Dorzolamide/ timolol sans conservateur	Dysgueusie				
	Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution		Nausée*		Irritation de la gorge, sécheresse buccale*	
	Maléate de timolol, collyre en solution			Nausée*, dyspepsie*	Diarrhée, sécheresse buccale*	Dysgueusie, douleur abdominale, vomissement
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Dorzolamide/ timolol sans conservateur				Dermatite de contact, syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse	
	Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution				Rash*	
	Maléate de timolol, collyre en solution				Alopécie*, éruption psoriasiforme ou exacerbation d'un psoriasis*	Rash cutané
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Maléate de timolol, collyre en solution				Lupus érythémateux disséminé	Myalgie

Classe de systèmes d'organes (meddra)	Formulation	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée**
Affections du rein et des voies urinaires	Dorzolamide/ timolol sans conservateur			Lithiase urinaire		
Affections des organes de reproduction et du sein	Maléate de timolol, collyre en solution				Maladie de la Peyronie*, diminution de la libido	Dysfonction sexuelle
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 le dorzolamide/timolol (formulation avec conservateur) dans le cadre de la pharmacovigilance.

**D'autres effets indésirables ont également été observés avec des bétabloquants ophtalmiques et peuvent potentiellement survenir avec le dorzolamide/timolol sans conservateur.

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

On ne dispose pas de données chez l'humain concernant un surdosage par ingestion accidentelle ou volontaire de dorzolamide/timolol (formulation avec conservateur) ou de dorzolamide/timolol sans conservateur.

Symptômes

On a décrit des cas de surdosage accidentel avec le maléate de timolol en collyre entraînant des effets systémiques similaires à ceux observés avec les inhibiteurs bêta-adrénergiques systémiques : étourdissements, céphalée, essoufflement, bradycardie, bronchospasme et arrêt cardiaque. Les signes et symptômes les plus fréquents observés lors de surdosage de dorzolamide sont un déséquilibre électrolytique, l'apparition d'une acidose et éventuellement des effets sur le système nerveux central.

On ne dispose que de données limitées concernant le surdosage chez l'humain par ingestion accidentelle ou volontaire de chlorhydrate de dorzolamide. On a signalé de la somnolence après ingestion. Lors d'application topique, on a rapporté les symptômes suivants : nausée, étourdissements, céphalée, fatigue, rêves anormaux et dysphagie.

Traitement

Le traitement doit être symptomatique et de soutien. Les taux sanguins des électrolytes (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, bétabloquants, timolol, associations, code ATC : S01ED51.

Mécanisme d'action

Dorzolamide/timolol est composé de deux substances actives : le chlorhydrate de dorzolamide et le maléate de timolol. Chacune de ces deux substances actives diminue la pression intraoculaire élevée en réduisant la sécrétion d'humeur aqueuse, mais par un mécanisme d'action différent.

Le chlorhydrate de dorzolamide est un inhibiteur puissant de l'anhydrase carbonique II humaine. L'inhibition de l'anhydrase carbonique dans les procès ciliaires de l'œil diminue la sécrétion d'humeur aqueuse, probablement en ralentissant la formation des ions bicarbonates avec une diminution secondaire du transport du sodium et des liquides. Le maléate de timolol est un inhibiteur non sélectif des récepteurs bêta-adrénergiques. Le mécanisme d'action précis du maléate de timolol dans la réduction de la pression intraoculaire n'est pas clairement établi à l'heure actuelle, mais une étude avec la fluorescéine et des études de tonographie indiquent que l'action prédominante peut être liée à une réduction de la formation de l'humeur aqueuse. Cependant, certaines études ont montré une légère augmentation de l'élimination de l'humeur aqueuse. L'association de ces deux substances actives a un effet additif sur la réduction de la pression intraoculaire (PIO), par rapport à chacune des substances administrées séparément.

L'administration topique de dorzolamide/timolol sans conservateur réduit la pression intraoculaire élevée, associée ou non à un glaucome. Une pression intraoculaire élevée est un facteur de risque majeur dans la pathogenèse de la détérioration du nerf optique et de la perte de champ visuel due au glaucome. Ce médicament réduit la pression intraoculaire sans 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 (formulation avec conservateur) administré deux fois par jour (le matin et le soir au coucher), par rapport à celui du timolol 0,5 % et du 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 comme approprié dans les études. Les études incluaient des patients non traités et des patients mal contrôlés par le timolol en monothérapie. La majorité des patients étaient traités par bétabloquant topique en monothérapie avant l'enrôlement dans l'étude. Dans une analyse des études combinées, l'effet de dorzolamide/timolol (formulation avec conservateur) 2x/j sur la réduction de la PIO était supérieur à celui d'une monothérapie par dorzolamide 2 % administré 3x/j ou timolol 0,5 % administré 2x/j. L'effet de dorzolamide/timolol (formulation avec conservateur) 2x/j sur la réduction de la PIO était équivalent à celui d'un traitement concomitant par dorzolamide 2x/j et timolol 2x/j. L'effet de dorzolamide/timolol (formulation avec conservateur) 2x/j sur la réduction de la pression intraoculaire a été démontré par des mesures en différents moments de la journée et

cet effet s'est maintenu pendant une administration à long terme.

Dans une étude sur groupes parallèles, en double aveugle et contrôlée par comparateur actif sur 261 patients avec pression intraoculaire élevée ? 22 mmHg dans un ou deux yeux, le dorzolamide/timolol sans conservateur a montré un effet réducteur de la PIO équivalent à celui du dorzolamide/timolol (formulation avec conservateur). Le profil de sécurité de dorzolamide/timolol sans conservateur était similaire à celui du dorzolamide/timolol (formulation avec conservateur).

Population pédiatrique

Une étude contrôlée de 3 mois dont l'objectif principal était de documenter la sécurité du chlorhydrate de dorzolamide en collyre à 2 % a été menée sur des enfants de moins de 6 ans. Dans cette étude, 30 patients d'âge inférieur à 6 ans et supérieur ou égal à 2 ans dont la PIO n'était pas correctement contrôlée par le dorzolamide ou le timolol en monothérapie ont reçu du dorzolamide/timolol (formulation avec conservateur) dans une phase ouverte. L'efficacité chez ces patients n'a pas été établie. Dans ce petit groupe de patients, l'administration de dorzolamide/timolol (formulation avec conservateur) deux fois par jour était généralement été bien tolérée ; 19 patients ont terminé la phase de traitement et 11 l'ont arrêtée pour intervention chirurgicale, changement de médicament ou autres raisons.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Chlorhydrate de dorzolamide

À la différence des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique oraux, l'administration topique de chlorhydrate de dorzolamide permet une action directe de la substance active dans l'œil à des doses nettement inférieures et donc une moindre exposition systémique. Dans les études cliniques, cela entraînait une réduction de la PIO sans les perturbations de l'équilibre acidobasique et les troubles électrolytiques caractéristiques des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique oraux.

Le dorzolamide par administration topique passe dans la circulation générale. Pour évaluer la possibilité d'une inhibition systémique de l'anhydrase carbonique après administration topique, les concentrations en substance active et en métabolites ont été mesurées dans les globules rouges (GR) et le plasma, ainsi que l'inhibition de l'anhydrase carbonique dans les GR. Lors d'administration chronique, le dorzolamide s'accumule dans les GR suite à une liaison sélective à l'AC-II alors que des concentrations extrêmement faibles de substance active libre sont maintenues dans le plasma.

La molécule mère est transformée en un unique métabolite N-déséthylé qui inhibe l'AC-II de façon moins puissante que la molécule mère mais inhibe aussi une isoenzyme moins active (AC-I). Ce métabolite s'accumule également dans les GR où il se lie principalement à l'AC-I. Le dorzolamide se fixe modérément aux protéines plasmatiques (environ 33 %).

Le dorzolamide est principalement excrété inchangé dans l'urine ; le métabolite est également excrété dans l'urine. Après l'administration, le dorzolamide s'élimine des GR de manière non linéaire, ce qui entraîne d'abord une diminution rapide de la concentration en substance active, puis une phase d'élimination plus lente avec une demi-vie d'environ quatre mois.

Quand le dorzolamide était administré par voie orale pour simuler une exposition systémique maximale consécutive à une administration oculaire topique de longue durée, l'état d'équilibre était atteint en 13 semaines.

À l'état d'équilibre, il n'y avait virtuellement pas de substance active libre ou de métabolite dans le plasma ; l'inhibition de l'AC dans les GR était inférieure à celle attendue comme nécessaire pour un effet pharmacologique sur la fonction rénale ou la respiration. Des résultats

pharmacocinétiques similaires ont été observés après administration topique chronique de chlorhydrate de dorzolamide. Cependant, certains patients âgés avec insuffisance rénale (ClCr estimée à 30-60 mL/min) présentaient des concentrations en métabolite plus élevées dans les GR, mais aucune différence significative d'inhibition de l'anhydrase carbonique et aucun effet indésirable systémique cliniquement significatif n'a été imputé directement à ces résultats.

Maléate de timolol

Dans une étude sur la concentration plasmatique de la substance active chez six patients, l'exposition systémique au timolol a été déterminée après administration topique de maléate de timolol collyre à 0,5 % deux fois par jour. La concentration plasmatique moyenne valait en moyenne 0,46 ng/mL après une administration matinale et 0,35 ng/mL après une administration dans l'après-midi.

5.3. Données de sécurité préclinique

Le profil de sécurité oculaire et systémique des substances actives individuelles est bien établi.

Dorzolamide

On a observé des malformations des corps vertébraux chez des lapins ayant reçu des doses maternotoxiques de dorzolamide, associées à une acidose métabolique.

Timolol

Les études sur l'animal n'ont pas montré d'effets tératogènes.

En outre, on n'a observé aucun effet indésirable oculaire chez les animaux traités par application topique de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol, de manière séparée ou concomitante. Les études *in vitro* et *in vivo* effectuées avec chaque substance active n'ont pas révélé de potentiel mutagène. En conséquence, on n'attend aucun risque significatif de sécurité pour l'humain avec des doses thérapeutiques de dorzolamide/timolol sans conservateur.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Hydroxyéthylcellulose, mannitol, citrate de sodium, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

Après la première ouverture, le médicament peut être conservé pendant un maximum de 28 jours.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

5 mL de collyre en solution en flacon (PEBD) blanc opaque de 11 mL avec un embout Novelia blanc (PEHD et silicone) avec un bouchon blanc (PEHD).

Boîte de 1, 2, 3, 4 et 6 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

SANTEN OY
NIITTYHAANKATU 20
33720 TAMPERE
FINLANDE

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

- 34009 300 850 2 8 : 5 mL en flacon (PEBD). Boîte de 1.
- 34009 301 343 5 1 : 5 mL en flacon (PEBD). Boîte de 2.
- 34009 300 850 3 5 : 5 mL en flacon (PEBD). Boîte de 3.
- 34009 301 343 6 8 : 5 mL en flacon (PEBD). Boîte de 4.
- 34009 550 298 1 6 : 5 mL en flacon (PEBD). Boîte de 6.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT 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.