ANSM - Mis à jour le : 23/01/2026

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DORZOLAMIDE/TIMOLOL ARROW 20 mg/mL + 5 mg/mL, collyre en solution

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Dorzolamide..... 20 mg
(sous forme de chlorhydrate de dorzolamide)
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 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Collyre en solution.
Solution incolore, légèrement visqueuse.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

DORZOLAMIDE/TIMOLOL ARROW 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 ARROW dans le cul-de-sac conjonctival de l'œil (des yeux) atteint(s), deux fois par jour.

En cas d'utilisation concomitante avec un autre collyre, DORZOLAMIDE/TIMOLOL ARROW 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'administration

1) Lavez-vous les mains.
2) Vissez le bouchon à fond pour percer le flacon, puis ouvrez le flacon.
3) Inclinez la tête vers l'arrière et tirez légèrement la paupière inférieure vers le bas pour pouvoir instiller une goutte entre la paupière et l'œil.
4) 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. FAITES ATTENTION DE NE PAS TOUCHER VOTRE ŒIL, LA PEAU AUTOUR DE VOTRE ŒIL OU VOS DOIGTS AVEC L'EMBOUT DU FLACON.
5) Fermez votre œil et appuyez sur le coin intérieur de l'œil 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 œil si votre médecin l'a prescrit.
7) Revissez le bouchon en tournant jusqu'à ce qu'il soit fermement en contact avec le flacon. Ne serrez pas trop fort le bouchon.
8) L'embout est conçu pour délivrer une goutte pré-calibrée ; par conséquent, n'élargissez pas le trou de l'embout.

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 de 2 ans ou plus et de moins de 6 ans).

4.3. Contre-indications

DORZOLAMIDE/TIMOLOL ARROW 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, une maladie sinusale, un bloc sino-auriculaire, un bloc auriculo-ventriculaire de second ou troisième degré non contrôlé par un pacemaker, une insuffisance cardiaque patente, un choc cardiogénique,
- une insuffisance rénale sévère (ClCr 30 mL/mn) ou une acidose hyperchlorémique,
- une hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

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

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions cardio-vasculaires/respiratoires

Comme pour d'autres médicaments à usage ophtalmique administrés par voie locale, le timolol passe dans la circulation générale. A cause du composé bêta-adrénergique, le timolol, les mêmes types d'effets cardiovasculaires, pulmonaires et autres effets secondaires que ceux observés avec les bêta-bloquants pris par voie générale peuvent survenir. L'incidence des effets indésirables systémiques après instillation ophtalmique est inférieure à celle survenant après l'administration par voie générale. Pour la réduction de l'absorption systémique : voir rubrique 4.2.

Affections cardiaques

Les patients ayant des maladies cardiovasculaires (par exemple, coronaropathie, angor de Prinzmetal et insuffisance cardiaque) et sous traitement hypotenseur par bêta-bloquant doivent être évalués de manière critique et un traitement utilisant d'autres substances actives doit être envisagé. Chez les patients ayant des maladies cardiovasculaires, les signes de détérioration de leur maladie ou la survenue d'effets secondaires doivent être surveillés.

Du fait de leur effet négatif sur le temps de conduction, les bêta-bloquants ne doivent être administrés qu’avec prudence chez les patients ayant un bloc cardiaque du premier degré.

Affections vasculaires

Les patients ayant des troubles/désordres circulatoires sévères périphériques (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 bêta-bloquants ophtalmiques.

DORZOLAMIDE/TIMOLOL ARROW doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant une 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 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 sulfonamide qui existe également chez les sulfamides. Par conséquent, les mêmes types d'effets secondaires que ceux observés avec les sulfamides 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 les collyres à base de chlorhydrate de dorzolamide ont été observés avec ce médicament. Si de telles réactions surviennent, l’arrêt de ce médicament 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 répétés avec ces allergènes et peuvent

ne pas répondre à la dose habituelle d'adrénaline utilisée pour traiter de telles réactions anaphylactiques.

Traitement concomitant

L'effet sur la pression intra-oculaire ou les effets connus des bêta-bloquants systémiques peuvent être potentialisés lorsque le timolol est administré à des patients déjà traités par un bêta-bloquant systémique. La réponse de ces patients devra être étroitement surveillée. L'utilisation de 2 agents bêta-bloquants administrés par voie locale n'est pas recommandée (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 par voie ophtalmique 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 prudence chez les patients sujets à une hypoglycémie spontanée ou chez des patients atteints d'un diabète instable, car les bêta-bloquants peuvent masquer les signes et symptômes d'hypoglycémie aiguë.

Les bêta-bloquants peuvent également masquer les signes d'hyperthyroïdie. Un arrêt brutal du traitement par bêta-bloquant peut précipiter 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 par voie orale 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 ce médicament, des lithiases urinaires ont été rarement rapportées. DORZOLAMIDE/TIMOLOL ARROW 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 ce médicament.

Autres

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

Un œdème cornéen et une décompensation irréversible 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 ARROW chez ce type de patient doit s'effectuer avec précaution.

Un décollement de la choroïde a été rapporté au cours de l'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 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.

Excipient à effet notoire

Ce médicament contient 0,150 mg de chlorure de benzalkonium par mL de collyre en solution.

Le chlorure de benzalkonium peut être absorbé par les lentilles de contact souples et changer leur couleur. Retirer les lentilles de contact avant application et attendre au moins 15 minutes avant de les remettre.

Le chlorure de benzalkonium peut également provoquer une irritation des yeux, surtout si vous souffrez du syndrome de l'œil sec ou de troubles de la cornée (couche transparente à l'avant de l'œil). En cas de sensation anormale, de picotements ou de douleur dans les yeux après avoir utilisé ce médicament, contactez votre médecin.

Population pédiatrique

Voir rubrique 5.1.

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

Aucune étude spécifique d'interactions médicamenteuses n'a été faite avec le dorzolamide/timolol.

Dans les études cliniques, ce médicament a été utilisé de façon concomitante 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).

Il existe un risque d'effets additifs de survenue d'hypotension et/ou de bradycardie marquée lorsqu'un collyre bêta-bloquant est administré de façon concomitante avec 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 parasympathomimétiques, de la guanéthidine, 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 exemple quinidine, fluoxétine, paroxétine) et le timolol.

Bien que le 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'adrénaline (épinéphrine).

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 ARROW 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 5.3).

Timolol

Il n'y a pas de données suffisantes d'utilisation du timolol chez la femme enceinte. Le timolol ne doit pas être administré lors de la grossesse sauf en cas de nécessité absolue. Pour la réduction de l'absorption systémique, voir rubrique 4.2.

Les études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène, mais ont montré un risque de retard de croissance intra-utérine lorsque les bêta-bloquants sont administrés par voie orale. De plus, des signes et symptômes d'un effet bêta-bloquant (exemple bradycardie, hypotension, détresse respiratoire et hypoglycémie) ont été observés chez des nouveau-nés, après administration de bêta-bloquants jusqu'à l'accouchement. Si ce médicament 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.

Les bêta-bloquants 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 les symptômes cliniques des bêta-bloquants chez le nourrisson. Pour la réduction de l'absorption systémique, voir rubrique 4.2. Si le traitement avec ce médicament 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 le dorzolamide/timolol 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 le 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 que inflammation de la paupière et conjonctivite).

Comme d'autres médicaments à usage ophtalmique administrés par voie locale, le timolol passe dans la circulation générale. Cela peut induire les mêmes types d'effets indésirables que ceux survenant après administration par voie générale de bêta-bloquants. L'incidence des effets indésirables systémiques après une instillation ophtalmique est plus faible qu'après une administration par voie systémique.

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

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).

Classes de systèmes d'organes (MedDRA)	**Formule**	**Très fréquent**	**Fréquent**	**Peu fréquent**
Affections du système immunitaire	Dorzolamide/Timolol			
	Maléate de timolol, collyre en solution			
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Maléate de timolol, collyre en solution			
Affections psychiatriques	Maléate de timolol, collyre en solution			dépression*
Affections du système nerveux	Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution		céphalées*	

Classes de systèmes d'organes (MedDRA)	Formule	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Maléate de timolol, collyre en solution		céphalées*	étourdissements*, syncope*	paresthésies*, aggravation des signes et symptômes de myasthénie, diminution de la libido*, accident vasculaire cérébral*, ischémie cérébrale
Affections oculaires	Dorzolamide/ Timolol	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*
	Maléate de timolol, collyre en solution		signes et symptômes d'irritation oculaire comprenant blépharites*, kératites*, hypoesthésie cornéenne et sécheresse oculaire*	troubles visuels comprenant des modifications de la réfraction (dues parfois à l'arrêt du traitement par les myotiques)*

Classes de systèmes d'organes (MedDRA)	Formule	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Maléate de timolol, collyre en solution			
Affections cardiaques	Maléate de timolol, collyre en solution			bradycardie
	Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution			
Affections vasculaires	Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution			
	Maléate de timolol, collyre en solution			
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dorzolamide/Timolol		sinusite	
	Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution			
	Maléate de timolol, collyre en solution			dyspnée*
Affections gastro-intestinales	Dorzolamide/Timolol	dysgueusie		

Classes de systèmes d'organes (MedDRA)	Formule	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
	Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution		nausées*	
	Maléate de timolol, collyre en solution			nausées*, dyspepsie*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Dorzolamide/Timolol			
	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	Dorzolamide/Timolol			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 le 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 le dorzolamide/timolol.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. 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 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.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

DORZOLAMIDE/TIMOLOL ARROW 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, le dorzolamide/timolol 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. Le dorzolamide/timolol réduit la pression intra-oculaire sans avoir les effets secondaires des myotiques comme la cécité nocturne, les spasmes d'accommodation et la contraction pupillaire.

Effets pharmacodynamiques

Effets cliniques

Des études cliniques allant jusqu'à 15 mois ont été menées pour comparer l'effet sur la réduction de la PIO de dorzolamide/timolol, administré deux fois par jour (le matin et le soir au coucher), par rapport à celui de timolol 0,5 % et de dorzolamide 2,0 % seuls ou en association, chez des patients présentant un glaucome ou une hypertension oculaire et pour lesquels un traitement associé a été considéré dans les essais comme adapté. Des patients non traités et des patients insuffisamment contrôlés par le timolol en monothérapie ont été inclus. La majorité des patients étaient traités par collyre bêta-bloquant en monothérapie avant d'être enrôlés dans l'étude. Dans une analyse groupée des études, l'effet de dorzolamide/timolol administré deux fois par jour sur la réduction de la PIO était supérieur à celui d'une monothérapie par dorzolamide 2 % administré trois fois par jour ou timolol 0,5 % administré deux fois par jour. L'effet de dorzolamide/timolol administré deux fois par jour sur la réduction de la PIO était similaire à celui d'un traitement concomitant de dorzolamide et de timolol administré deux fois par jour.

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

Population pédiatrique

Une étude contrôlée de 3 mois a été conduite, avec comme objectif principal de documenter la tolérance du chlorhydrate de dorzolamide en solution ophtalmique à 2 % chez l'enfant de moins de 6 ans. Dans cette étude, 30 patients de 2 ans ou plus et de moins de 6 ans, dont la pression intra-oculaire n'était pas contrôlée de façon suffisante par dorzolamide ou timolol en monothérapie ont reçu dorzolamide/timolol dans une phase en ouvert. L'efficacité chez ces patients n'a pas été établie. Dans ce petit groupe de patients, l'administration biquotidienne de dorzolamide/timolol a généralement été bien tolérée, 19 patients ont terminé le traitement et 11 l'ont arrêté pour intervention chirurgicale, modification du traitement médical, ou autres raisons.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Chlorhydrate de dorzolamide

Contrairement aux inhibiteurs de l'anhydrase carbonique 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.

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 ARROW.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

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

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

Avant ouverture : 30 mois.
Après première ouverture du flacon : à conserver 28 jours maximum.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. 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 flacon(s) contenant 5 mL de solution.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

ARROW GENERIQUES
26 AVENUE TONY GARNIER
69007 LYON

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

- 34009 273 239 7 3 : 1 flacon(s) contenant 5 mL de solution avec compte-gouttes polyéthylène basse densité (PEBD).
- 34009 273 240 5 5 : 3 flacon(s) contenant 5 mL de solution avec compte-gouttes polyéthylène basse densité (PEBD).

- 34009 273 241 1 6 : 6 flacon(s) contenant 5 mL de solution avec compte-gouttes polyéthylène basse densité (PEBD).

- 34009 584 790 7 6 : 10 flacon(s) contenant 5 mL de solution avec compte-gouttes polyéthylène basse densité (PEBD).

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.