1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DUALKOPT 20 mg/ml + 5 mg/ml, collyre en solution

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Dorzolamide ..... 20,00 mg
Sous forme de chlorhydrate de dorzolamide ..... 22,25 mg
Timolol ..... 5,00 mg
Sous forme de maléate de timolol ..... 6,83 mg

Pour 1 ml de solution.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Collyre en solution.

Solution claire, incolore, à légèrement jaune, avec un pH entre 5,3 et 5,9 et une osmolarité de 240-300 mOsmol/kg.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

DUALKOPT 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 DUALKOPT dans le cul de sac conjonctival de l'?il (des yeux) atteint(s), deux fois par jour.

Ce médicament est une solution stérile qui ne contient pas de conservateur.

Population pédiatrique

L'efficacité d'une formulation combinée de dorzolamide/timolol n'a pas été établie chez l'enfant âgé de 0 à 18 ans.

La tolérance chez l'enfant de 0 à 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).

Mode d'administration

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

Les patients doivent être informés qu'il faut éviter de mettre en contact l'extrémité du flacon avec l'?il ou les parties avoisinantes de l'?il.

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'?il et une perte de vision.

Les patients doivent être informés comme suit :

Avant la première utilisation, veuillez vérifier que le bouchon d'inviolabilité est intact. Dévissez ensuite fermement le bouchon d'inviolabilité pour ouvrir le flacon.

1. Avant chaque utilisation, se laver soigneusement les mains et enlever le bouchon de l'embout du flacon. Évitez tout contact entre l'embout du flacon et les doigts.

Appuyez plusieurs fois avec le flacon à l'envers, pour activer le mécanisme de pompe jusqu'à ce que la première goutte apparaisse. Ce processus est à effectuer seulement lors de la toute première utilisation et ne sera pas nécessaire lors des administrations suivantes.

2. Placer le pouce sur la languette située en haut du flacon et l'index sur la base du flacon. Ensuite, placer le majeur sur la seconde languette située à la base du flacon. Tenir le flacon à l'envers.

3. Pour l'utiliser, incliner votre tête légèrement vers l'arrière et maintenez le compte-goutte du flacon à la verticale au-dessus de l'?il. Avec l'index de l'autre main, tirez légèrement la paupière inférieure vers le bas. L'espace créé est appelé le sac conjonctival inférieur. Eviter tout contact entre l'embout du flacon et vos doigts ou vos yeux.

Afin d'instiller une goutte dans le sac conjonctival inférieur de l'?il ou les yeux atteint(s), appuyer brièvement et fermement sur le flacon. Grâce au dosage automatique, une goutte est libérée précisemment à chaque pompage.

Si la goutte ne tombe pas, secouez doucement le flacon afin de libérer la goutte restée sur l'embout. Dans ce cas, répétez l'étape 3.

4. 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.

5. Fermez l'extrémité du flacon avec le bouchon immédiatement après l'utilisation.

4.3. Contre-indications

DUALKOPT est contre-indiqué chez les patients ayant :

- une hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,

- une maladie réactive des voies aériennes incluant un asthme ou un antécédent d'asthme, ou une broncho-pneumopathie chronique obstructive sévère,

- une bradycardie sinusale, 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,

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

Effets systémiques

Bien qu'utilisé 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.

Réactions cardio-vasculaires/respiratoires

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 doivent être administrés 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.

DUALKOPT 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.

Insuffisance rénale

Ce médicament n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale et doit donc être utilisé avec précaution chez de tels patients. Voir rubrique 4.3.

Immunologie et hypersensibilité

Bien qu'utilisé par voie locale, ce médicament peut passer dans la circulation générale. Le dorzolamide contient un groupement sulfamide commun aux 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 le collyre à base de chlorhydrate de dorzolamide ont été observés avec ce médicament. Si de telles réactions surviennent, l'arrêt de DUALKOPT doit être envisagé.

Réactions anaphylactiques

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 aux doses habituelles d'adrénaline utilisées pour traiter de telles réactions anaphylactiques.

Traitement concomitant

Autres effets de l'inhibition de l'anhydrase carbonique

Le traitement par inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie générale 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 la spécialité de référence à base de dorzolamide/timolol avec conservateur, des lithiases urinaires ont été rarement rapportées. DUALKOPT 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 agents bêta-bloquants

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.

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.

Effets oculaires

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 ?dème 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 ?dème cornéen. La prescription de DUALKOPT chez ce type de patient doit s'effectuer avec précaution.

Décollement de la choroïde

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.

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.

Comme avec d'autres anti-glaucomateux, 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 intraoculaire moyenne n'a été observée après stabilisation initiale.

Utilisation de lentilles de contact

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

Sportifs

L'utilisation de DUALKOPT peut produire des effets positifs aux contrôles anti-dopage.

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 DUALKOPT.

Dans les études cliniques, la spécialité de référence à base de dorzolamide/timolol a été utilisée 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'acide acétylsalicylique, et des hormones (par exemple estrogènes, insuline, thyroxine).

Il y a 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 (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, fluoxétine, paroxétine) et le timolol.

Bien que la formulation combinée de dorzolamide/timolol avec conservateur seule 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 hypertensif qui peut suivre l'arrêt de la clonidine.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

DUALKOPT 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 (ex. 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 DUALKOPT est nécessaire, alors l'allaitement n'est pas recommandé.

Fertilité

Des données sont disponibles pour chaque principe actif, mais pas pour la combinaison fixe de chlorhydrate de dorzolamide et maléate de timolol. Cependant, aux doses thérapeutiques de ce collyre, aucun effet n'est attendu sur la fertilité.

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.

DUALKOPT a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Comme pour d'autres préparations ophtalmiques, l'instillation de collyre peut entraîner une vision trouble transitoire. Jusqu'à ce que cela soit résolu, les patients ne devront pas conduire et/ou à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Dans une étude clinique, avec la spécialité de référence à base de dorzolamide/timolol (formulation sans conservateur) les effets indésirables rapportés ont été cohérents avec ceux précédemment rapportés avec la spécialité de référence à base de dorzolamide/timolol multidose (formulation avec conservateur), le chlorhydrate de dorzolamide et/ou le maléate de timolol.

Au cours des études cliniques, 1 035 patients ont été traités avec la spécialité de référence à base de dorzolamide/timolol (formulation avec conservateur). Approximativement 2,4 % d'entre eux ont arrêté le traitement par le médicament de référence à base de dorzolamide / maléate de timolol (formulation avec conservateur) en raison d'événements indésirables oculaires ; approximativement 1,2 % des patients ont arrêté le traitement en raison d'événements indésirables locaux évocateurs d'allergie ou d'hypersensibilité (tels qu'une inflammation de la paupière et une conjonctivite).

La spécialité de référence à base de dorzolamide/timolol (formulation sans conservateur) a montré un profil de sécurité d'emploi similaire à celle à base de dorzolamide/timolol multidose (formulation avec conservateur) dans une étude clinique comparative, en double-insu, à doses multiples.

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 la spécialité de référence à base de dorzolamide/timolol (formulation sans conservateur) ou l'un de ses composants soit au cours des études cliniques soit depuis la mise sur le marché :

Les effets indésirables sont catégorisés par fréquence comme suit : 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	Rare	
Affections du système immunitaire	Spécialité de référence à base de dorzolamide/timolol formulation sans conservateur				signes et symptômes de réactions allergiques, incluant angio-?dème, urticaire, prurit, rash, anaphylaxie	

Classes de systèmes d'organes (MedDRA)	Formule	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Maléate de timolol, collyre en solution				signes et symptômes de réactions allergiques, incluant angio-?dème, urticaire, rash local et général, anaphylaxie	prurit
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Maléate de timolol, collyre en solution				
Affections psychiatriques	Maléate de timolol, collyre en solution			dépression*	insomnies*, cauchemars*, pertes de mémoire
Affections du système nerveux	Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution		céphalées*		étourdissements*, paresthésies*
	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	Spécialité de référence à base de dorzolamide/timolol formulation sans conservateur	brûlures et picotements	hyperhémie conjonctivale, vision trouble, érosion de la cornée, démangeaisons oculaires, larmoiement		
	Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution		inflammation palpébrale*, irritation palpébrale*	iridocyclite*	irritations incluant rougeur*, douleur*, lésions crouteuses palpébrales*, myopie transitoire (qui a disparu à l'arrêt du traitement), ?dème cornéen*, hypotonie oculaire*, décollement de la choroïde (après chirurgie filtrante)*

Classes de systèmes d'organes (MedDRA)	Formule	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
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)*	ptosis, diplopie, décollement de la choroïde (après chirurgie filtrante)* (voir rubrique 4.4 mises en garde spéciales et précautions d'emploi)	démangeaisons, larmoiement, rougeur, vision trouble, érosion de la cornée
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Maléate de timolol, collyre en solution				acouphènes*
Affections cardiaques	Maléate de timolol, collyre en solution			bradycardie	douleur thoracique*, palpitations*, ?dème*, arythmie*, insuffisance cardiaque congestive*, arrêt cardiaque*, bloc cardiaque
	Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution				
Affections vasculaires	Maléate de timolol, collyre en solution				hypotension*, claudication, phénomène de Raynaud*, froideur des extrémités*
	Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution				
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Spécialité de référence à base de dorzolamide/timolol formulation sans conservateur		sinusite		essoufflement, insuffisance respiratoire, rhinite, rarement bronchospasme
	Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution				épistaxis*
	Maléate de timolol, collyre en solution			dyspnée*	bronchospasme (surtout chez les patients ayant une maladie bronchospastique pré-existante)*, insuffisance respiratoire, toux*
Affections gastro-intestinales	Spécialité de référence à base de dorzolamide/timolol formulation sans conservateur	dysgueusie			

Classes de systèmes d'organes (MedDRA)	Formule	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution		nausées*		irritation de la gorge, sécheresse buccale*	
Maléate de timolol, collyre en solution			nausées*, dyspepsie*	diarrhée, sécheresse buccale*,	dysgueusie, douleur abdominale, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Spécialité de référence à base de dorzolamide/timolol formulation sans conservateur				dermite de contact, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique
	Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution				éruption*
	Maléate de timolol, collyre en solution				alopécie*, éruptions psoriasiformes ou aggravation d'un psoriasis*,
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Maléate de timolol, collyre en solution				lupus érythémateux disséminé
Affections du rein et des voies urinaires	Spécialité de référence à base de dorzolamide/ timolol formulation 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
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 produit référence à base de dorzolamide/timolol multidose (formulation avec conservateur) 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 produit référence à base de dorzolamide/timolol unidose.

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 des formulations de la spécialité de référence à base de dorzolamide/timolol avec ou sans conservateurs.

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, essoufflement, 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

DUALKOPT 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 des mécanismes d'action différents.

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'?il 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 maléate de 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, DUALKOPT diminue l'élévation de la pression intra-oculaire, associée ou non à un glaucome. Une pression intra-oculaire élevée est un facteur de risque

majeur dans la pathogénie des altérations du nerf optique et de la perte du champ visuel due au glaucome. Ce médicament réduit la pression intra-oculaire sans avoir les effets secondaires des myotiques comme la cécité nocturne, les spasmes d'accommodation et la contraction pupillaire.

DUALKOPT est un collyre sans conservateur, fourni dans un flacon multidose incluant une pompe.

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 la spécialité de référence à base de dorzolamide/timolol avec conservateur, administrée deux fois par jour (le matin et le soir au coucher), par rapport à celles 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 sur la réduction de la PIO, de la spécialité de référence à base de dorzolamide/timolol avec conservateur, administrée deux fois par jour, était supérieur à celui d'une monothérapie par dorzolamide 2 % administrée trois fois par jour ou par timolol 0,5 % administrée deux fois par jour.

L'effet de la spécialité de référence à base de dorzolamide/timolol avec conservateur 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 la spécialité référence à base de dorzolamide/timolol avec conservateur 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.

Dans une étude clinique, en double-insu, en groupes parallèles, chez 261 patients ayant une pression intra-oculaire élevée ? 22 mm Hg dans l'un ou les deux yeux, la spécialité de référence à base de dorzolamide/timolol (formulation sans conservateur) avait un effet sur la diminution de la pression intra-oculaire (PIO) équivalent à la spécialité de référence à base de dorzolamide/timolol (formulation avec conservateur). Le profil de sécurité de la spécialité de référence à base de dorzolamide/timolol sans conservateur a été similaire à celui de la spécialité de référence à base de dorzolamide/timolol avec conservateur.

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 la spécialité de référence à base de dorzolamide/timolol avec conservateur 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 la spécialité de référence à base de dorzolamide/timolol avec conservateur 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'?il 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 médicament 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. Le principe actif est transformé 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 principalement avec l'AC-I. Le dorzolamide se fixe modérément aux protéines plasmatiques (environ 33 %). Le dorzolamide est principalement 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 principe actif 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 ont été 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 a été 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

Dans les études chez l'animal, aucun effet tératogène n'a été observé.

De plus, 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 n'a été observé. Les études in vitro et in vivo effectuées avec chacune des deux substances n'ont pas révélé de potentiel mutagène.

Par conséquent, aucun risque significatif n'est attendu chez l'homme aux doses thérapeutiques de DUALKOPT.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Hydroxyéthylcellulose, mannitol (E421), citrate de sodium (E331), hydroxyde de sodium (E524) (pour ajustement du pH), eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

Après la première ouverture du flacon : 2 mois.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne requiert pas de conditions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Collyre en solution en flacon multidose (PEHD) de 5 ml (au moins 125 gouttes sans conservateur) ou 10 ml (au moins 250 gouttes sans conservateur) équipé d'une pompe munie d'un système d'aide à l'utilisation et d'un bouchon inviolable.

Conditionnements:

1 boîte avec 1 flacon de 5 ml

1 boîte avec 1 flacon de 10 ml

1 boîte avec 3 flacons de 5 ml

1 boîte avec 2 flacons de 10 ml

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

LABORATOIRES THEA

12, RUE LOUIS BLERIOT

63017 CLERMONT FERRAND CEDEX 2

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

- 34009 300 081 3 3 : 1 flacon(s) polyéthylène haute densité (PEHD) de 5 ml.

- 34009 300 383 4 5 : 1 flacon(s) polyéthylène haute densité (PEHD) de 10 ml.
- 34009 550 035 4 0 : 3 flacon(s) polyéthylène haute densité (PEHD) de 5 ml.
- 34009 550 035 5 7 : 2 flacon(s) polyéthylène haute densité (PEHD) de 10 ml

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