

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**Twinzol SDU**, solution ophtalmique en unidose (20 mg/ml + 5 mg/ml).

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

\*Chaque ml contient 22,26 mg de chlorhydrate de dorzolamide correspondant à 20 mg de dorzolamide, et 6,83 mg de maléate de timolol correspondant à 5 mg de timolol.

#### Liste des excipients

- |                                            |        |         |
|--------------------------------------------|--------|---------|
| • Hydroxypropylméthylcellulose (E5)        | 3 mg   | BP 2017 |
| • Mannitol                                 | 20 mg  | BP 2017 |
| • Acide citrique anhydre                   | 1,5 mg | Bp 2017 |
| • Citrate de sodium dihydraté              | 1,5 mg | BP 2017 |
| • Acide chlorhydrique/hydroxyde de sodium  | QS     | BP 2017 |
| • Eau pour préparations injectables Ad 1ml | BP     | 2017    |

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution ophtalmique (unidose).

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1. Indications thérapeutiques

**Twinzol SDU** est indiqué dans le traitement d'une pression intraoculaire (PIO) élevée chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou de glaucome pseudoexfoliatif lorsqu'une monothérapie par bêta-bloquants topiques est insuffisante.

#### 4.2. Posologie et mode d'administration

##### Posologie

\*La dose à administrer est d'une goutte de **Twinzol SDU** dans (le sac conjonctival de) l'œil/des yeux touché(s), deux fois par jour.

\*Si l'on utilise en plus un autre agent ophtalmique topique, **Twinzol SDU** et l'autre agent doivent être administrés à au moins dix minutes d'intervalle.

\*Ce médicament est une solution stérile ne contenant aucun conservateur. La solution contenue dans un récipient unidose doit être utilisée immédiatement après l'ouverture en vue d'une administration dans l'œil/les yeux touché(s). En effet, la stérilité ne peut être préservée une fois le récipient unidose

\*Il convient de dire aux patients qu'ils doivent se laver les mains avant l'utilisation et éviter tout contact du récipient avec l'œil ou les structures environnantes, dans la mesure où cela pourrait causer une lésion à l'œil (voir le mode d'emploi).

Les patients doivent également savoir que les solutions oculaires, lorsqu'elles sont manipulées de façon inappropriée, peuvent être contaminées par les bactéries les plus courantes connues pour provoquer des infections oculaires. L'utilisation de solutions contaminées peut entraîner des lésions oculaires graves et une perte consécutive de la vision.

\*Une occlusion nasolacrymale ou la fermeture des paupières pendant 2 minutes permet de réduire l'absorption systémique. Les effets indésirables généraux peuvent ainsi diminuer et l'activité locale augmenter.

#### Mode d'emploi :

\*Les patients doivent être informés du maniement correct de l'unidose. Se référer à la rubrique 6.6 pour consulter des schémas spécifiques et le mode d'emploi.

#### Population pédiatrique

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

\*La sécurité d'emploi chez les patients de moins de 2 ans n'a pas été établie.

\*Les données actuellement disponibles concernant la sécurité d'emploi chez les patients pédiatriques âgés de  $\geq 2$  et  $< 6$  ans sont décrites à la rubrique 5.1.

### **4.3. Contre-indications**

**Twinzol SDU** est contre-indiqué chez les patients présentant un(e) :

- Maladie réactive des voies aériennes incluant asthme bronchique, antécédents d'asthme bronchique ou bronchopneumopathie chronique obstructive ;
- Bradycardie sinusale, maladie du sinus, bloc sino-auriculaire, bloc auriculoventriculaire du second ou troisième degré non contrôlé avec un stimulateur cardiaque, insuffisance cardiaque manifeste et choc cardiogénique
- Insuffisance rénale sévère (ClCr  $< 30$  ml/min) ou acidose hyperchlorémique
- Hypersensibilité à un ou aux deux principe(s) actif(s) ou à l'un des excipients indiqués à la rubrique 6.1.

#### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

##### Réactions cardiovasculaires/respiratoires :

Comme les autres agents ophtalmiques appliqués localement, le timolol est absorbé par voie générale. En raison du composant bêta-adrénergique, le timolol, les mêmes types d'effets indésirables cardiovasculaires, pulmonaires et autres que ceux observés avec des bêta-bloquants administrés par voie générale sont susceptibles de survenir. L'incidence des effets indésirables médicamenteux généraux après une administration ophtalmique locale est plus faible qu'en cas d'administration par voie générale. Pour réduire l'absorption systémique, voir rubrique 4.2.

##### Affections cardiaques :

\*Chez les patients présentant des maladies cardiovasculaires (par ex. coronaropathie, angor de Prinzmetal et insuffisance cardiaque) et une hypotension, le traitement par bêta-bloquants doit faire l'objet d'une évaluation critique et un traitement par d'autres substances actives être envisagé. Chez les patients présentant des maladies cardiovasculaires, des signes de détérioration de ces maladies et d'effets indésirables doivent être recherchés.

\*En raison de leur effet négatif sur le temps de conduction, les bêta-bloquants ne doivent être donnés qu'avec prudence aux patients présentant un bloc cardiaque de premier degré.

##### Affections vasculaires :

Les patients atteints de perturbation/troubles sévère(s) de la circulation périphérique (par ex. formes sévères de la maladie ou du syndrome de Raynaud) doivent être traités avec prudence.

##### Affections respiratoires :

\*Des réactions respiratoires, notamment un décès dû à un bronchospasme chez des patients souffrant d'asthme, ont été signalées après administration de certains bêta-bloquants ophtalmiques.

\***Twinzol SDU** doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et uniquement si le bénéfice possible l'emporte sur le risque potentiel.

##### Insuffisance hépatique :

Ce médicament n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique et doit par conséquent être utilisé avec prudence chez ces patients.

##### Immunologie et hypersensibilité :





**Orchidia**

Pharmaceutical Ind.  
S.A.E



ISO 9001:2008  
ISO 14001:2004  
OHSAS  
18001:2007  
www.tuv.com  
ID 9105064586

Comme les autres agents ophtalmiques appliqués localement, ce médicament peut être absorbé par voie générale. Le dorzolamide contient un groupe sulfonamide qui existe également chez les sulfamides. Par conséquent, les mêmes types d'effets indésirables que ceux observés avec des sulfamides administrés par voie générale peuvent se produire avec une administration locale, notamment des réactions sévères telles que syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique. La survenue de signes de réactions graves ou d'hypersensibilité nécessite l'arrêt de cette préparation.

Des effets indésirables oculaires locaux, similaires à ceux observés avec le collyre à base de chlorhydrate de dorzolamide, ont été observés avec ce médicament. Si de telles réactions se produisent, l'arrêt du traitement par **Twinzol SDU** doit être envisagé.

Pendant un traitement par bêta-bloquants, les patients qui ont des antécédents d'atopie ou de réaction anaphylactique sévère à divers allergènes peuvent être plus réactifs aux expositions répétées à ces allergènes ou ne montrer aucune réponse aux doses habituelles d'adrénaline utilisées pour traiter les réactions anaphylactiques.

#### Traitement concomitant

\*L'effet sur la pression intra-oculaire ou les effets connus d'un blocage général des récepteurs bêta-adrénergiques peuvent être aggravés lorsque le timolol est administré à des patients recevant déjà un bêta-bloquant administré par voie générale. La réponse de ces patients doit être étroitement surveillée. L'utilisation de deux inhibiteurs bêta-adrénergiques topiques n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

\*L'utilisation simultanée du dorzolamide et d'inhibiteurs oraux de l'anhydrase carbonique n'est pas recommandée.

#### Arrêt du traitement

Comme pour les bêta-bloquants systémiques, si l'arrêt du timolol ophtalmique est nécessaire chez les patients présentant une coronaropathie, le traitement doit être arrêté progressivement.

#### Effets supplémentaires du blocage des récepteurs bêta-adrénergiques

##### ***Hypoglycémie/diabète :***

Les bêta-bloquants doivent être administrés avec prudence chez les patients sujets à une hypoglycémie spontanée ou chez les patients atteints de diabète instable, les bêta-bloquants étant susceptibles de masquer les signes et symptômes d'une hypoglycémie aiguë.

Les bêta-bloquants peuvent également masquer les signes d'une hyperthyroïdie. Un arrêt brutal du traitement par bêta-bloquants peut précipiter une aggravation des symptômes.

##### ***Maladies de la cornée :***





Les bêta-bloquants ophtalmiques peuvent induire une sécheresse oculaire. Les patients présentant des maladies de la cornée doivent être traités avec prudence.



ISO 9001:2008  
ISO 14001:2004  
OHSAS  
18001:2007  
www.tuv.com  
ID 9105064586

### *Anesthésie chirurgicale :*

\*Les préparations ophtalmologiques de bêta-bloquants peuvent bloquer les effets bêta-agonistes systémiques de l'adrénaline, par exemple. L'anesthésiste doit être informé que le patient reçoit un traitement par timolol.

\*Le traitement par bêta-bloquants peut aggraver les symptômes de myasthénie grave.

### *Effets supplémentaires de l'inhibition de l'anhydrase carbonique :*

Le traitement par inhibiteurs oraux de l'anhydrase carbonique a été associé à une lithiase urinaire provoquée par un déséquilibre acido-basique, en particulier chez les patients présentant des antécédents de calculs rénaux. Bien qu'aucun déséquilibre acido-basique n'ait été observé avec **Twinzol SDU**, des lithiases urinaires peu fréquentes ont été signalées. **Twinzol SDU** contenant un inhibiteur de l'anhydrase carbonique topique absorbé par voie générale, les patients présentant des antécédents de calculs rénaux peuvent courir un risque accru de lithiase urinaire pendant l'utilisation de ce médicament.

### *Autre*

\*La prise en charge des patients atteints de glaucome aigu à angle fermé nécessite des interventions thérapeutiques en plus de l'administration d'antihypertenseurs ophtalmiques. Ce médicament n'a pas été étudié chez les patients atteints de glaucome aigu à angle fermé.

\*On a signalé des cas d'œdème cornéen et de décompensation cornéenne irréversible pendant l'utilisation de dorzolamide chez des patients présentant des anomalies cornéennes chroniques préexistantes et/ou des antécédents de chirurgie intraoculaire. Il existe une possibilité accrue d'apparition d'un œdème cornéen chez les patients présentant un nombre de cellules endothéliales

faible. Il convient de prendre des précautions lorsque l'on prescrit **Twinzol SDU** à ces groupes de patients.

\*On a rapporté un décollement choroïdien avec l'administration de traitements visant à diminuer la production d'humeur aqueuse (par ex. timolol, acétazolamide) à la suite d'une chirurgie filtrante.

\*Comme avec les autres médicaments antiglaucomateux, on a rapporté une baisse de la réponse au maléate de timolol ophtalmique après un traitement prolongé chez certains patients. Cependant, des études cliniques dans lesquelles 164 patients ont été suivis pendant au moins trois ans n'ont pas fait apparaître de différence significative de la pression intraoculaire après une stabilisation initiale.



Factory : Al Obour City - North industrial zone extension, Parts no. (14,15) Block no. 12011 Cairo, Egypt

Tel.: + 202 4489 15 80

Fax: + 202 4489 12 35

www.orchidiapharma.com

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

#### 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 menée avec **Twinzol SDU**.

\*Dans une étude clinique, ce médicament a été utilisé simultanément aux médicaments systémiques suivants, sans preuve de l'existence d'interactions indésirables : IEC, inhibiteurs calciques, diurétiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens, y compris aspirine, et hormones (par ex. œstrogène, insuline, thyroxine).

\*Il existe une possibilité d'effets cumulatifs entraînant une hypotension et/ou une bradycardie prononcée lorsqu'une solution ophtalmique de bêta-bloquants est administrée simultanément à des inhibiteurs calciques oraux, des médicaments entraînant l'épuisement des catécholamines ou des inhibiteurs bêta-adrénergiques, des antiarythmiques (y compris l'amiodarone), des glucosides digitaliques, des parasympathomimétiques,

de la guanéthidine, des narcotiques et des inhibiteurs de monoamine oxydase (MAO).

\*On a rapporté un blocage général potentialisé des récepteurs bêta-adrénergiques (par ex., diminution de la fréquence cardiaque, dépression) pendant un traitement par inhibiteurs du CYP2D6 (par ex. quinidine, fluoxétine, paroxétine) associés au timolol.

\*Bien que Twinzol (formulation avec conservateurs) en monothérapie ait peu d'effets, voire aucun, sur la taille de la pupille, une mydriase due à un usage concomitant de bêta-bloquants ophtalmiques et d'adrénaline (épinéphrine) a parfois été signalé.

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

\*Les inhibiteurs bêta-adrénergiques oraux peuvent exacerber l'hypertension rebond pouvant résulter du retrait de la clonidine.

#### **4.6. Grossesse et allaitement**

##### **Grossesse**

\***Twinzol SDU** ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

*Dorzolamide :*

Il n'existe pas de données cliniques suffisantes sur l'emploi du dorzolamide pendant la grossesse. Chez le lapin, le dorzolamide a produit un effet tératogène à des doses toxiques pour la mère (voir rubrique 5.3).

*Timolol*

\*Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation du timolol chez la femme enceinte. \*Le timolol ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins que cela ne soit absolument nécessaire. Pour réduire l'absorption systémique, voir rubrique 4.2.

\*Les études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet de malformation mais ont montré un risque de retard de croissance intra-utérin lorsque des bêta-bloquants





Orchidia  
Pharmaceutical Ind.



ISO 9001:2008  
ISO 14001:2004  
OHSAS  
18001:2007  
www.tuv.com  
ID 9105064586

sont administrés par voie orale. De plus, des signes et symptômes d'un blocage bêta adrénergique (par ex. bradycardie, hypotension, détresse respiratoire et hypoglycémie) ont été observés chez le nouveau-né lorsque des bêta-bloquants avaient été administrés jusqu'à l'accouchement. Si ce médicament est administré jusqu'à l'accouchement, le nouveau-né doit faire l'objet d'une surveillance étroite pendant les premiers jours de sa vie.

#### Allaitement

\*On ne sait pas si le dorzolamide est excrété dans le lait maternel humain. Chez les rates allaitantes recevant du dorzolamide, on a observé des diminutions du gain pondéral de la progéniture.

\*Les bêta-bloquants sont excrétés dans le lait maternel. Cependant, aux doses thérapeutiques du timolol en collyre, il est peu probable que des quantités suffisamment importantes soient présentes dans le lait maternel pour provoquer des symptômes cliniques de blocage bêta-adrénergique chez le nourrisson. \*Pour réduire l'absorption systémique, voir rubrique 4.2. L'allaitement est déconseillé lorsqu'un traitement par **Twinzol SDU** est nécessaire.

#### 4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune étude des effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. Des effets indésirables possibles tels qu'une vision trouble peuvent influencer sur l'aptitude de certains patients à conduire des véhicules et/ou faire fonctionner des machines

#### 4.8. Effets indésirables

Dans une étude clinique portant sur l'association **chlorhydrate de dorzolamide et maléate de timolol**, les effets indésirables observés ont été cohérents avec ceux signalés précédemment pour l'association **chlorhydrate de dorzolamide et maléate de timolol** (formulation avec conservateurs), le chlorhydrate de dorzolamide et/ou le maléate de timolol.

\*Au cours des études cliniques, 1 035 patients ont été traités par l'association **chlorhydrate de dorzolamide et maléate de timolol** (formulation avec conservateurs). Environ 2,4 % de l'ensemble des patients ont arrêté le traitement par l'association **chlorhydrate de dorzolamide et maléate de timolol** (formulation avec conservateurs) en raison d'effets indésirables oculaires locaux ; environ 1,2 % de l'ensemble des patients ont arrêté en raison d'effets indésirables locaux évocateurs d'une allergie ou d'une hypersensibilité (tels qu'une inflammation des paupières et une conjonctivite).

\* L'association **chlorhydrate de dorzolamide et maléate de timolol SDU** a présenté un profil de sécurité similaire à l'association **chlorhydrate de dorzolamide et maléate de timolol** (formulation contenant des conservateurs) au cours d'une étude comparative à double insu à doses répétées.

\*Comme les autres médicaments ophtalmiques appliqués localement, le timolol est absorbé dans la circulation générale. Cela peut provoquer des effets indésirables similaires à ceux observés avec les bêta-bloquants administrés par voie générale.





**Orchidia**  
Pharmaceuticals Inc.  
S.A.E

L'incidence des effets indésirables médicamenteux généraux après une administration ophtalmique locale est plus faible qu'en cas d'administration par voie générale.



ISO 9001:2008  
ISO 14001:2004  
OHSAS  
18001:2007  
www.tuv.com  
ID 9105064586

Les effets indésirables suivants ont été signalés avec **Twinzol SDU** ou l'un de ses composants au cours d'études cliniques ou après la mise sur le marché :

[Très fréquent : ( $\geq 1/10$ ), Fréquent : ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Peu fréquent : ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) et Rare : ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ),

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)]

| Classe de systèmes d'organes               | Formulation                                             | Très fréquent | Fréquent   | Peu fréquent | Rare                                                                                                                                               | Fréquence indéterminée** |
|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------|------------|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Affections du système immunitaire          | <u>Twinzol SDU</u>                                      |               |            |              | Signes et symptômes de réactions allergiques systémiques, notamment angio-œdème, urticaire, prurit, éruption cutanée, anaphylaxie                  |                          |
|                                            | <u>Maléate de timolol, collyre en solution</u>          |               |            |              | Signes et symptômes de réactions allergiques systémiques, notamment angio-œdème, urticaire, éruption cutanée localisée et généralisée, anaphylaxie | Prurit                   |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | <u>Maléate de timolol, collyre en solution</u>          |               |            |              |                                                                                                                                                    | Hypoglycémie             |
| Affections psychiatriques                  | <u>Maléate de timolol, collyre en solution</u>          |               |            | Dépression*  | Insomnie*, cauchemars*, perte de mémoire*                                                                                                          |                          |
| Affections du système nerveux              | <u>Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution</u> |               | Céphalées* |              | Étourdissements*, paresthésie*                                                                                                                     |                          |



|                                          |                                                         |                                    |                                                                                                                                               |                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                          |
|------------------------------------------|---------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
|                                          | <u>Maléate de timolol, collyre en solution</u>          |                                    | Céphalées*                                                                                                                                    | Étourdissements*<br><br>Syncope*                                                                                         | Paresthésies*<br><br>Accroissement des signes et symptômes de myasthénie grave, diminution de la libido*, accident vasculaire cérébral*, ischémie cérébrale.                                                                                        |                                                                          |
| Affections oculaires                     | <u>Twinzol SDU</u>                                      | Sensation de brûlure et de piquûre | Injection conjonctivale, vision trouble, érosion cornéenne, démangeaisons oculaires, larmolement.                                             |                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                          |
|                                          | <u>Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution</u> |                                    | Inflammation des paupières*, irritation des paupières*                                                                                        | Iridocyclite                                                                                                             | Irritation incluant rougeurs*, douleurs*, formation de croûtes sur les paupières*, myopie transitoire* (qui disparaît à l'arrêt du traitement), œdème cornéen*, hypotonie oculaire*, décollement choroïdien (à la suite d'une chirurgie filtrante). |                                                                          |
|                                          | <u>Maléate de timolol, collyre en solution</u>          |                                    | Signes et symptômes d'une irritation oculaire incluant blépharite*, kératite*, diminution de la sensibilité cornéenne et sécheresse oculaire* | Troubles visuels incluant des changements de la réfraction (dus à l'arrêt du traitement par myotiques dans certains cas) | Ptôse, diplopie, décollement choroïdien à la suite d'une chirurgie filtrante*, (voir rubrique 4.4, Mises en garde spécifiques et précautions d'emploi)                                                                                              | Démangeaisons, larmolement, rougeurs, vision trouble, érosion cornéenne. |
| Affections de l'oreille et du labyrinthe | <u>Maléate de timolol, collyre en solution</u>          |                                    |                                                                                                                                               |                                                                                                                          | Acouphènes*                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                          |

|                                                        |                                                         |            |          |                      |                                                                                                                             |                                                      |
|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|------------|----------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| Affections cardiaques                                  | <u>Maléate de timolol, collyre en solution</u>          |            |          | Bradycardie          | Douleur thoracique*, palpitation*, oedème*, arythmie*, insuffisance cardiaque congestive*, arrêt cardiaque*, bloc cardiaque | Bloc auriculo-ventriculaire, insuffisance cardiaque. |
| Affections vasculaires                                 | <u>Maléate de timolol, collyre en solution</u>          |            |          |                      | Hypotension*, claudication*, syndrome de Raynaud*, mains et pieds froids*                                                   |                                                      |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | <u>Twinzol SDU</u>                                      |            | Sinusite |                      | Essoufflement, insuffisance respiratoire, rhinite, rarement bronchospasme                                                   |                                                      |
|                                                        | <u>Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution</u> |            |          |                      | Épistaxis                                                                                                                   |                                                      |
|                                                        | <u>Maléate de timolol, collyre en solution</u>          |            |          | Dyspnée*             | Bronchospasme (principalement chez les patients présentant une maladie bronchospastique)*, insuffisance respiratoire, toux* |                                                      |
| Affections gastro-intestinales                         | <u>Twinzol SDU</u>                                      | Dysgueusie |          |                      |                                                                                                                             |                                                      |
|                                                        | <u>Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution</u> |            | Nausées* |                      | Irritation de la gorge, bouche sèche*                                                                                       |                                                      |
|                                                        | <u>Maléate de timolol, collyre en solution</u>          |            |          | Nausées*, dyspepsie* | Diarrhée, bouche sèche*                                                                                                     | Dysgueusie, douleur abdominale, vomissements         |
| Troubles des tissus cutanés et sous-cutanés            | <u>Twinzol SDU</u>                                      |            |          |                      | Dermatite de contact, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique                                            |                                                      |

|                                                         |                                                         |  |                    |                    |                                                                         |                      |
|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|--|--------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------|
|                                                         | <u>Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution</u> |  |                    |                    | Éruption cutanée*                                                       |                      |
|                                                         | <u>Maléate de timolol, collyre en solution</u>          |  |                    |                    | Alopécie*, éruption cutanée psoriasiforme ou exacerbation de psoriasis* | Éruption cutanée     |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques         | <u>Maléate de timolol, collyre en solution</u>          |  |                    |                    | Lupus érythémateux aigu disséminé                                       | Myalgie              |
| Affections du rein et des voies urinaires               | <u>Twinzol SDU</u>                                      |  |                    | Lithiase urinaire  |                                                                         |                      |
| Affections des organes de reproduction et du sein       | <u>Maléate de timolol, collyre en solution</u>          |  |                    |                    | Maladie de la Peyronie*, diminution de la libido                        | Dysfonction sexuelle |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | <u>Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution</u> |  | Asthénie/fatigue * |                    |                                                                         |                      |
|                                                         | <u>Maléate de timolol, collyre en solution</u>          |  |                    | Asthénie/fatigue * |                                                                         |                      |

\*Ces effets indésirables ont également été observés avec Twinzol (formulation avec conservateurs) après la mise sur le marché.

\*\*D'autres effets indésirables ont été observés avec des bêta-bloquants ophtalmiques et pourraient se produire avec **Twinzol SDU**.

#### 4.9. Surdosage

Il n'existe aucune donnée chez l'homme concernant un surdosage par ingestion accidentelle ou délibérée de Twinzol (formulation avec conservateurs) ou **Twinzol SDU**.

#### Symptômes :

\*Des rapports ont fait état de surdosages accidentels par solution ophtalmique au maléate de timolol se traduisant par des effets généraux similaires à ceux observés avec les inhibiteurs bêta-adrénergiques systémiques tels que étourdissements, céphalées, essoufflement, bradycardie, bronchospasme et arrêt cardiaque. Les signes et symptômes les plus fréquents auxquels on peut s'attendre avec des surdosages de dorzolamide sont un déséquilibre des électrolytes, l'apparition d'une acidose et, peut-être, des effets sur le système nerveux central.



**Orchidia**  
Pharmaceutical Ind.

\*Les informations disponibles sont limitées concernant les surdosages chez l'homme par ingestion accidentelle ou délibérée de chlorhydrate de dorzolamide. Une somnolence a été rapportée avec une ingestion orale. Avec une application locale, les effets suivants ont été signalés : nausées, étourdissements, céphalées, fatigue, rêves étranges et dysphagie.



ISO 9001:2008  
ISO 14001:2004  
OHSAS  
18001:2007  
www.tuv.com  
ID 9105064586

### Traitement

Le traitement doit être symptomatique et d'entretien. Il convient de surveiller les taux des électrolytes sériques (en particulier le potassium) et le pH sanguin. Les études ont montré que le timolol est difficile à éliminer par dialyse.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques :**

Classe pharmaco-thérapeutique : Antiglaucomateux et myotiques, bêta-bloquants, timolol, associations, Code ATC

### Mécanisme d'action

\***Twinzol SDU** est constitué de deux composants : le chlorhydrate de dorzolamide et le maléate de timolol. Chacun de ces deux composants fait baisser une pression intraoculaire élevée en réduisant la sécrétion d'humeur aqueuse, mais par un mécanisme d'action distinct.

\*Le chlorhydrate de dorzolamide est un inhibiteur puissant de l'anhydrase carbonique II (AC-II) humaine. L'inhibition de l'anhydrase carbonique au niveau des procès ciliaires de l'œil entraîne une diminution de la sécrétion d'humeur aqueuse, probablement par un ralentissement de la formation d'ions bicarbonates suivi d'une réduction 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 pour

faire baisser la pression intraoculaire n'est pas encore clairement établi, bien qu'un examen à la fluorescéine et des études de tonographie indiquent que son action prédominante pourrait être liée à la réduction de la formation de l'humeur aqueuse. Cependant, dans certaines études, une légère augmentation de la facilité d'écoulement a également été observée. L'effet combiné de ces deux agents entraîne une réduction supplémentaire de la pression intraoculaire (PIO) par rapport à chacun de ces composants administré seul.

Après une administration locale, **Twinzol SDU** réduit une pression intraoculaire élevée, que celle-ci soit ou non associée à un glaucome. Une pression intraoculaire élevée représente un risque majeur dans la pathogenèse de l'atteinte du nerf optique et de la perte de champ visuel associée au glaucome. Ce médicament fait baisser la pression intraoculaire sans entraîner les effets indésirables fréquents des myotiques tels que la cécité nocturne, le spasme d'accommodation et la constriction pupillaire.

### **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

#### Chlorhydrate de dorzolamide



\*Contrairement aux inhibiteurs oraux de l'anhydrase carbonique, l'administration locale du chlorhydrate de dorzolamide permet à la substance active d'exercer ses effets directement dans l'œil à des doses considérablement plus faibles et, par conséquent, avec une exposition systémique moindre.

\*Dans les essais cliniques, cela s'est traduit par une diminution de la PIO sans entraîner de déséquilibre acido-basique ou d'altérations des électrolytes caractéristiques des inhibiteurs oraux de l'anhydrase carbonique.

\*Lorsqu'il est appliqué localement, le dorzolamide atteint la circulation générale. Pour évaluer l'inhibition systémique possible de l'anhydrase carbonique après une administration locale, les concentrations en substance active et en métabolites dans les globules rouges (GR) et le plasma, ainsi que l'inhibition de l'anhydrase carbonique dans les GR ont été mesurées. Le dorzolamide s'accumule dans les GR lors d'une administration chronique en raison de sa liaison sélective à l'AC-II, alors que les concentrations plasmatiques de la substance active libre sont maintenues à un niveau extrêmement faible. La substance active mère forme un unique métabolite N-déséthylé qui inhibe l'AC-II de façon moins puissante que la substance active mère, mais inhibe également 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 lie modérément aux protéines plasmatiques (environ 33 %). \*Le dorzolamide est principalement excrété sous forme inchangée dans l'urine ; le métabolite est également excrété dans l'urine. À la fin de l'administration, le dorzolamide est éliminé des GR de façon 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.

\*Lorsque le dorzolamide était administré par voie orale pour simuler une exposition systémique maximale après une administration oculaire locale de longue durée, l'état d'équilibre était atteint en 13 semaines. À l'état d'équilibre, il n'y avait quasiment pas de substance active libre ou de métabolite dans le plasma ; l'inhibition de l'AC dans les GR était inférieure à celle qui était attendue comme nécessaire pour induire un effet pharmacologique sur la fonction rénale ou la respiration. Des résultats pharmacocinétiques similaires ont été observés après une administration locale chronique de chlorhydrate de dorzolamide. Cependant, certains patients âgés souffrant d'insuffisance rénale (ClCr estimée à 30-60 ml/min) présentaient des concentrations en métabolites plus élevées dans les GR, mais aucune différence significative de l'inhibition de l'anhydrase carbonique ni 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 locale de la solution ophtalmique de maléate de timolol à 0,5 % deux fois par jour. La concentration plasmatique maximale moyenne après une administration matinale était de 0,46 ng/ml, et de 0,35 ng/ml après une administration dans l'après-midi.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Liste des excipients

Hydroxypropylméthylcellulose (E5)





**Orchidia**  
Pharmaceutical Ind.

Mannitol  
S.A.E

Acide citrique anhydre

Citrate de sodium dihydraté

Acide chlorhydrique/hydroxyde de sodium

Eau pour préparations injectables

## **6.2 Incompatibilités:**

Pas applicable.

## **6.3. Durée de conservation**

2 ans

Jetez le récipient unidose ouvert immédiatement après la première utilisation.

## **6.4. Précautions particulières de conservation**

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C avant l'ouverture ; après l'ouverture, la quantité restante doit être jetée directement après usage.

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

Boîte en carton de 30 unités de flacon en plastique LDPE (polyéthylène basse densité) contenant 0,2 ml de solution + une notice.

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

Aucune exigence particulière.

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

Orchidia pour les produits pharmaceutiques.

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

En Egypte: 32747/2018

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

Date de premiere AMM en Egypte: 12/7/2018

Date de renouvellement: 12/7/2021

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

15/1/2019

## **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.



ISO 9001:2008  
ISO 14001:2004  
OHSAS  
18001:2007  
www.tuv.com  
ID: 9105064586





**Orchidia**  
Pharmaceutical Ind.  
S.A.E

## 12- INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES



ISO 9001:2008  
ISO 14001:2004  
OHSAS  
18001:2007  
www.tuv.com  
ID 9105064586

Sans objet.

### CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Produit soumis a prescription

