

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TIMOLOL IMMEDICA 0,50 POUR CENT, collyre

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Maléate de timolol.....	0,68 g
Quantité correspondant à timolol base.....	0,50 g

Pour 100 ml de collyre

Excipients à effet notoire :

Ce médicament contient 10 mg de chlorure de benzalkonium pour 100 ml de collyre, équivalent à 0,1 mg/ml.

Ce médicament contient 59 mg de phosphates dans 5 ml de solution, équivalent à 11,8 mg/ml.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Collyre

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Hypertonie intraoculaire.
- Glaucome chronique à angle ouvert.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Il est recommandé de débiter le traitement par l'instillation dans l'œil malade d'une goutte de timolol 0,25 % 2 fois par jour.

En cas d'efficacité insuffisante, la concentration supérieure sera utilisée à raison d'une goutte deux fois par jour dans l'œil malade.

Chez une petite proportion de patients, une goutte 2 fois par jour de timolol 0,10% dans l'œil malade peut être satisfaisante. Si la réponse clinique est insuffisante avec la solution à 0,10 %, la concentration devra être augmentée à raison d'une goutte à 0,25 % deux fois par jour dans l'œil malade.

Dans un certain nombre de cas, l'administration quotidienne d'une seule goutte de timolol en collyre peut s'avérer suffisante, en particulier lorsque la pression intraoculaire a été maintenue à des niveaux satisfaisants.

L'ophtalmologiste pourra, s'il le juge nécessaire, associer le timolol en collyre à un ou plusieurs autres traitements antiglaucomateux (par voie locale et/ou générale).

Toutefois, la normalisation de la tension oculaire par le timolol en collyre requiert parfois quelques semaines, aussi l'évaluation du traitement doit-elle inclure une mesure de la tension intra-oculaire après une période de traitement d'environ 4 semaines.

Substitution d'un traitement antérieur

Quand le timolol en collyre doit prendre le relais d'un autre collyre anti-glaucomateux, ce collyre doit être arrêté à la fin d'une journée complète de traitement, et le timolol en collyre doit être administré le lendemain à raison d'une goutte dans l'œil malade deux fois par jour.

Si le timolol en collyre doit être substitué à plusieurs antiglaucomateux associés, les suppressions ne doivent concerner qu'un seul médicament à la fois.

En cas de substitution de collyres myotiques par le timolol en collyre un examen de la réfraction peut s'avérer nécessaire quand les effets des myotiques ont disparu.

La prescription médicale sera accompagnée du contrôle de la pression intraoculaire, surtout lors de l'instauration du traitement.

Mode d'administration

Voie ophtalmique.

EN INSTILLATION OCULAIRE

Pratiquer une occlusion nasolacrymale ou fermer les paupières pendant 2 minutes permet de réduire l'absorption systémique. Cette pratique vise à minimiser les effets secondaires systémiques et à favoriser l'action locale.

4.3. Contre-indications

Il convient de garder à l'esprit les contre-indications des bêta-bloquants administrés par voie générale, bien que les effets systémiques des bêta-bloquants ne soient observés que de façon exceptionnelle après instillations oculaires:

- pathologies respiratoires réactionnelles incluant asthme bronchique ou antécédents d'asthme bronchique, maladie pulmonaire obstructive chronique sévère, ou bronchopneumopathies chroniques obstructives,
- insuffisance cardiaque manifeste ou non contrôlée par un traitement,
- choc cardiogénique,
- blocs auriculo-ventriculaires des second et troisième degrés non appareillés,
- angor de Prinzmetal,
- maladie du sinus,
- bloc sino-auriculaire,
- bradycardie sinusale (< 45-50 contractions par minute),

- maladie de Raynaud et troubles circulatoires périphériques,
- phéochromocytome non traité,
- hypotension artérielle,
- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, ou à tout traitement ayant auparavant provoqué une réaction anaphylactique,
- association à la floctafénine (voir rubrique 4.5),
- association au sultopride ([voir](#) rubrique 4.5).

Ce médicament ne doit généralement pas être associé à l'amiodarone (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Voie ophtalmique uniquement.

Après ouverture du bouchon, si le dispositif de sécurité du col du flacon est trop lâche, retirez-le avant d'utiliser ce produit.

Oculaires

Générales

La fréquence des effets indésirables systémiques après administration par voie ophtalmique locale est plus faible qu'après administration par voie générale. Pour réduire l'absorption systémique, voir rubrique 4.2.

Dans le cas où le timolol en collyre est administré pour diminuer la pression intraoculaire chez les patients ayant un glaucome par fermeture de l'angle, un myotique doit être associé.

En effet chez ces patients, l'objectif immédiat du traitement est la réouverture de l'angle, ce qui nécessite l'emploi d'un myotique afin d'obtenir une constriction pupillaire, le maléate de timolol n'ayant pas ou peu d'effet sur la pupille.

Autres bêta-bloquants

L'effet sur la pression intraoculaire ou les effets connus des bêta-bloquants par voie systémique peuvent être majorés en cas d'administration de timolol à des patients recevant déjà un bêta-bloquant systémique. La réponse de ces patients devra être étroitement surveillée. L'utilisation de deux bêta-bloquants topiques n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Maladies cornéennes

Les bêta-bloquants ophtalmiques peuvent entraîner une sécheresse oculaire. Les patients souffrant de maladies cornéennes doivent être traités avec prudence.

Décollement de la choroïde

Des décollements de la choroïde ont été observés après chirurgie filtrante du glaucome lors de l'administration de traitements diminuant la sécrétion d'humeur aqueuse (ex: timolol, acétazolamide).

Lentilles de contact

Au cours du traitement par le timolol en collyre, le port des lentilles de contact est déconseillé en raison du risque d'intolérance des lentilles par diminution de la sécrétion lacrymale, liée d'une manière générale aux bêta-bloquants.

Chlorure de benzalkonium

Ce médicament contient 10 mg de chlorure de benzalkonium pour 100 ml de collyre, équivalent à 0,1 mg/ml.

Le chlorure de benzalkonium peut être absorbé par les lentilles de contact souples et changer leur couleur. Les lentilles de contact sont à retirer avant application et le patient doit attendre au moins 15 minutes avant de les remettre.

Le chlorure de benzalkonium est connu pour provoquer une irritation des yeux, des symptômes du syndrome de l'œil sec et peut affecter le film lacrymal et la surface de la cornée. Doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'œil sec et ceux présentant un risque d'endommagement de la cornée. Les patients doivent être surveillés en cas d'utilisation prolongée.

Phosphates

Ce médicament contient 59 mg de phosphates dans 5 ml de solution, équivalent à 11,8 mg/ml.

Si le patient souffre de dommages sévères de la cornée, les phosphates peuvent causer, dans de très rares cas, des troubles de la vision en raison de l'accumulation de calcium pendant le traitement (nuage).

Population pédiatrique

Ce collyre n'a pas fait l'objet d'études cliniques chez le prématuré, le nouveau-né et l'enfant. L'utilisation de ce collyre n'est donc pas recommandée chez ces patients.

Utilisation prolongée

Une diminution de la sensibilité au timolol pourrait apparaître après un traitement prolongé. Il convient, dans les traitements au long cours, de vérifier chaque année l'absence "d'échappement thérapeutique".

Systemiques

Générales

Comme toute substance ophtalmique topique, le timolol passe dans la circulation générale. Du fait de la présence d'un bêta-bloquant, le timolol, des effets indésirables cardiovasculaires, pulmonaires et d'autres effets indésirables identiques à ceux rencontrés avec les agents bêta-bloquants administrés par voie systémique peuvent se produire.

Sportifs

L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient une substance active pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

Arrêt du traitement

Ne jamais interrompre brutalement le traitement bêta-bloquant par voie générale, chez les angineux: l'arrêt brusque peut entraîner des troubles du rythme graves, un infarctus du myocarde ou une mort subite.

Le traitement bêta-bloquant par voie générale ne doit pas être interrompu brutalement, en particulier chez les patients présentant une cardiopathie ischémique. La posologie doit être diminuée progressivement, c'est-à-dire sur une à deux semaines.

Troubles cardiaques

Chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires (par exemple : maladie coronarienne, angor de Prinzmetal et insuffisance cardiaque) et d'hypotension, le traitement par bêta-bloquants doit être soigneusement évalué et un traitement avec d'autres substances actives doit être considéré (voir rubrique 4.3). Chez ces patients, une surveillance doit être effectuée afin de rechercher des signes d'aggravation de ces pathologies ou des effets indésirables.

Les bêta-bloquants ne doivent pas être utilisés chez les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque manifeste ou non contrôlée par un traitement.

Si la fréquence cardiaque s'abaisse au-dessous de 50-55 pulsations par minute au repos et que le patient présente des symptômes liés à la bradycardie, la posologie doit être diminuée.

Etant donné l'effet dromotrope négatif des bêta-bloquants, les bêta-bloquants ne doivent être administrés qu'avec prudence aux patients présentant un bloc auriculo-ventriculaire du premier degré.

Troubles respiratoires

Chez les patients asthmatiques, des manifestations respiratoires pouvant aller jusqu'au décès par bronchospasme ont été rapportées après administration de certains bêta-bloquants ophtalmiques. TIMOLOL IMMEDICA 0,50 POUR CENT, collyre doit être administré avec prudence chez les patients souffrant de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) légère à modérée et seulement si le bénéfice potentiel semble supérieur au risque potentiel.

Phéochromocytome

L'utilisation des bêta-bloquants dans le traitement de l'hypertension due au phéochromocytome traité nécessite une surveillance étroite de la pression artérielle.

Sujets âgés, insuffisants rénaux et/ou hépatiques

Chez ces sujets à risque et quand le médicament est administré par voie générale, une adaptation posologique est souvent nécessaire.

Hypoglycémie et diabète

Les bêta-bloquants devront être administrés avec prudence chez les patients sujets à des hypoglycémies spontanées ou chez les patients présentant un diabète instable.

Prévenir les patients et renforcer en début de traitement l'autosurveillance glycémique, dans la mesure où les bêta-bloquants sont susceptibles de masquer les signes et symptômes d'une hypoglycémie aiguë, en particulier : tachycardie, palpitations et sueurs.

Hyperthyroïdie

Les bêta-bloquants peuvent aussi masquer les signes d'hyperthyroïdie.

Faiblesse musculaire

Il a été rapporté que les médicaments bêta-bloquants pouvaient aggraver la faiblesse musculaire accompagnant certains symptômes de la myasthénie (par ex diplopie, ptosis et faiblesse générale).

Psoriasis

Des aggravations de la maladie ayant été rapportées sous bêta-bloquant, l'indication mérite d'être pesée.

Réactions allergiques

Les patients, traités par bêta-bloquants et ayant des antécédents d'atopie ou de réactions anaphylactiques graves à différents allergènes, en particulier avec des produits de contraste iodés ou la floctafénine (voir rubrique 4.5) peuvent être plus réactifs à des administrations répétées de tels allergènes et ne pas répondre aux doses d'adrénaline habituellement utilisées pour traiter les réactions anaphylactiques.

Anesthésie générale

Les bêta-bloquants vont entraîner une atténuation des phénomènes réflexes sympathiques. La poursuite du traitement par bêta-bloquant diminue le risque d'arythmie, d'ischémie myocardique et de poussées hypertensives per-opératoires.

Les bêta-bloquants utilisés en ophtalmologie peuvent bloquer les effets des agents bêta-agonistes systémiques tels que l'adrénaline.

Il faut prévenir l'anesthésiste que le patient est traité par timolol.

- Si l'arrêt du traitement est jugé nécessaire, une suspension de 48 heures est considérée comme suffisante pour permettre la réapparition de la sensibilité aux catécholamines.

- Dans certains cas le traitement bêta-bloquant ne peut être interrompu:
 - chez les malades atteints d'insuffisance coronaire, il est souhaitable de poursuivre le traitement jusqu'à l'intervention, étant donné le risque lié à l'arrêt brutal des bêta-bloquants;
 - en cas d'urgence ou d'impossibilité d'arrêt, le patient doit être protégé d'une prédominance vagale par une prémédication suffisante d'atropine renouvelée selon les besoins. L'anesthésie devra faire appel à des produits aussi peu dépresseurs myocardiques que possible et les pertes sanguines devront être compensées.

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

Aucune étude d'interaction médicamenteuse spécifique n'a été réalisée avec timolol.

1°) Autres collyres

Des mydriases ont été occasionnellement rapportées lorsque les bêta-bloquants ophtalmiques et l'adrénaline (épinéphrine) ont été utilisés de façon concomitante.

Une surveillance ophtalmologique est nécessaire en cas de traitement concomitant par un collyre contenant de l'adrénaline.

En cas d'utilisation de plusieurs médicaments topiques ophtalmiques, les administrations de médicament doivent être espacées d'au moins 5 minutes. Les pommades ophtalmiques doivent être administrées en dernier.

2°) Autres médicaments

Un effet additif, entraînant une hypotension et/ou une bradycardie, peut être observé lors de l'administration simultanée de solution ophtalmique de bêta-bloquant et d'inhibiteurs des canaux calciques, d'agents bloquants bêta-adrénergiques, d'antiarythmiques (notamment l'amiodarone, voir rubrique 4.3), de glycosides digitaliques, de parasymphomimétiques, de guanéthidine administrés par voie orale. Une potentialisation de l'effet bêta-bloquant systémique (par exemple : diminution du rythme cardiaque, dépression) a été rapportée lors de l'association de traitements inhibiteurs du CYP2D6 (par exemple : quinidine, fluoxétine, et paroxétine) et de timolol.

Bien que les quantités de bêta-bloquants passant dans la circulation systémique soient faibles après instillation oculaire, le risque d'interactions médicamenteuses existe.

Il convient donc de tenir compte des interactions observées avec les bêta-bloquants administrés par voie générale.

Associations contre-indiquées

+ Floctafénine

En cas de choc ou d'hypotension dus à la floctafénine, réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêta-bloquants.

+ Sultopride

Troubles de l'automatisme (bradycardie excessive), par addition des effets bradycardisants.

Association déconseillée

+ Amiodarone

Troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Anesthésiques volatils halogénés

Réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêta-bloquants (l'inhibition bêta-adrénergique peut être levée durant l'intervention par les bêta-stimulants).

En règle générale, ne pas arrêter le traitement bêta-bloquant et, de toute façon, éviter l'arrêt brutal. Informer l'anesthésiste de ce traitement.

+ Antagonistes du calcium (bépridil, diltiazem et vérapamil)

Troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction auriculoventriculaire et défaillance cardiaque (synergie des effets).

+ Antiarythmiques (propafénone et classe Ia: quinidine, hydroquinidine, disopyramide)

Troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs).

Surveillance attentive clinique et électrocardiographique.

+ Baclofène

Majoration de l'effet antihypertenseur.

Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.

+ Clonidine

En cas d'arrêt brutal du traitement par la clonidine, augmentation importante de la pression artérielle avec risque d'hémorragie cérébrale par effet sympathomimétique.

Arrêter de façon progressive la clonidine.

+ Insuline, sulfamides hypoglycémiants

Tous les bêta-bloquants peuvent masquer certains symptômes de l'hypoglycémie: les palpitations et la tachycardie.

Prévenir le malade et renforcer, surtout au début du traitement, l'autosurveillance sanguine.

+ Lidocaïne

Décrit pour le propranolol, le métoprolol, le nadolol.

Augmentation des taux plasmatiques de lidocaïne avec majoration possible des effets indésirables neurologiques et cardiaques (diminution du métabolisme hépatique de la lidocaïne).

Adapter la posologie de la lidocaïne. Surveillance clinique, électrocardiographique et, éventuellement, des concentrations plasmatiques de lidocaïne pendant le traitement bêta-bloquant et après son arrêt.

+ Produits de contrastes iodés

En cas de choc ou d'hypotension dus aux produits de contraste iodés, réduction par les bêta-bloquants des réactions cardiovasculaires de compensation.

Le traitement par le bêta-bloquant doit être arrêté chaque fois que cela est possible avant l'exploration radiologique. En cas de poursuite indispensable du traitement, le médecin doit disposer des moyens de réanimation adaptés.

Associations à prendre en compte

+ AINS

Réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).

+ Antagonistes du calcium: dihydropyridines type nifédipine

Hypotension, défaillance cardiaque chez les malades en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (effet inotrope négatif in vitro des dihydropyridines, plus ou moins marqué en fonction des produits, et susceptible de s'ajouter aux effets inotropes négatifs des bêta-bloquants).

La présence d'un traitement bêta-bloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive.

+ Antidépresseurs imipraminiques (tricycliques), neuroleptiques

Effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majorés (effet additif).

+ Corticoïdes, tétracosactide

Diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).

+ Méfloquine

Risque de bradycardie (addition des effets bradycardisants)

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Le passage systémique des bêta-bloquants administrés par voie oculaire est moindre que par voie orale mais néanmoins réel.

Il n'existe pas de données pertinentes concernant l'utilisation de timolol chez la femme enceinte.

Timolol ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue.

Pour réduire l'absorption systémique, voir rubrique 4.2.

Aspect tératogène

Chez l'animal, aucune action tératogène n'a été mise en évidence.

Les études épidémiologiques n'ont pas révélé d'effet malformatif mais ont montré un risque de retard de croissance intra-utérin lorsque les bêta-bloquants sont administrés par la voie orale.

Aspect néo-natal

Chez le nouveau-né de mère traitée, l'action bêta-bloquante persiste plusieurs jours après la naissance : si cette rémanence peut être sans conséquence clinique, il est néanmoins possible que survienne une défaillance cardiaque nécessitant une hospitalisation en soins intensifs (voir rubrique 4.9), en évitant les solutés de remplissage (risque d'OAP). Les signes et les symptômes d'un effet bêta-bloquant (par exemple : bradycardie, hypotension, détresse respiratoire et hypoglycémie) ont été observés chez le nouveau-né lorsque les bêta-bloquants ont été administrés jusqu'à l'accouchement.

Timolol ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue. Cependant, si TIMOLOL IMMEDICA 0,50 POUR CENT, collyre est administré jusqu'à l'accouchement, le nouveau-né doit être surveillé attentivement en milieu spécialisé (fréquence cardiaque et glycémie) pendant les premiers jours de sa vie (3 à 5 jours).

Allaitement

Pour réduire l'absorption systémique, voir rubrique 4.2.

Les bêta-bloquants sont excrétés dans le lait et peuvent être responsables d'effets indésirables graves chez l'enfant allaité.

Le risque de survenue d'hypoglycémie et de bradycardie n'a pas été évalué.

Cependant, aux doses thérapeutiques de timolol contenues dans les collyres, il est peu probable que la quantité passant dans le lait maternel suffise à produire les symptômes cliniques des bêta-bloquants chez le nourrisson. En conséquence et par précaution, l'allaitement est déconseillé pendant la durée du traitement.

Fertilité

Il n'existe pas de données concernant les effets de TIMOLOL IMMEDICA 0,50 POUR CENT, collyre sur la fertilité.

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

TIMOLOL IMMEDICA 0,50 POUR CENT, collyre a un effet mineur sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Une vision floue provisoire ou d'autres troubles visuels peuvent survenir. En cas de vision floue survenant après l'instillation, le patient doit attendre que sa vision redevienne normale avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine. TIMOLOL IMMEDICA 0,50 POUR CENT, collyre peut également provoquer des hallucinations, un étourdissement, une nervosité et/ou une fatigue (voir rubrique 4.8), ce qui peut affecter la capacité à conduire et à utiliser des machines. Les patients doivent être avertis de ne pas conduire de véhicules ni d'utiliser de machines si ces symptômes apparaissent.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Lors des études cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés étaient une hyperhémie oculaire et une irritation de l'œil chez approximativement 5% et 2% des patients respectivement.

Description de certains effets indésirables

Comme d'autres médicaments ophtalmiques topiques, le timolol passe dans la circulation générale. Cela peut entraîner des réactions indésirables semblables à celles des médicaments bêta-bloquants pris par voie systémique. L'incidence des effets indésirables systémiques après une administration par voie ophtalmique reste plus faible qu'après administration systémique. Les effets indésirables décrits tiennent compte des réactions observées avec les bêta-bloquants par voie ophtalmique.

Résumé tabulé des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours des essais cliniques avec TIMOLOL IMMEDICA 0,50 POUR CENT, collyre et ont été classés de la façon suivante : très fréquents (? 1/10), fréquents (? 1/100, < 1/10), peu fréquents (? 1/1000, < 1/100), rares (? 1/10 000, < 1/1000), très rares (< 1/10 000).

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés dans l'ordre décroissant de gravité.

Des effets indésirables additionnels rapportés lors de la surveillance post-commercialisation sont également listés sous « fréquence indéterminée ». Les fréquences ne peuvent pas être estimées sur la base des données disponibles.

Classe de systèmes d'organes	Terme préféré MedDRA
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée : lupus érythémateux disséminé, réactions allergiques systémiques incluant : angio- ?dème, urticaire, rash localisé ou généralisé, prurit, hypersensibilité, réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquence indéterminée : hypoglycémie
Affections psychiatriques	Rare : dépression Fréquence indéterminée : hallucinations, insomnie, amnésie, cauchemars, perte de mémoire
Affections du système nerveux	Peu fréquent : céphalées Rare : ischémie cérébrale, vertiges, maux de tête Fréquence indéterminée : accident vasculaire cérébral, syncope, paresthésie, augmentation des signes et symptômes de myasthénie grave
Affections oculaires	Fréquent : vision floue, douleur oculaire, signes et symptômes d'irritation oculaire (ex : brûlure, tiraillement, démangeaison, larmoiement, rougeur), gêne oculaire, hyperhémie oculaire

Classe de systèmes d'organes	Terme préféré MedDRA
	<p>Peu fréquent : érosion cornéenne, kératite ponctuée, kératite, iritis, conjonctivite, blépharite, acuité visuelle réduite y compris des modifications de la réfraction (dus parfois à l'arrêt du traitement par myotique), photophobie, sécheresse oculaire, augmentation de la sécrétion des larmes, écoulement de l'œil, prurit oculaire, formation de croûte sur les paupières, inflammation de la chambre antérieure, œdème de la paupière, hyperhémie conjonctivale</p> <p>Rare : uvéite, diplopie, asthénopie, eczéma des paupières, érythème de la paupière, prurit de la paupière, œdème conjonctival, pigmentation de la cornée</p> <p>Fréquence indéterminée : décollement de la choroïde après chirurgie filtrante du glaucome (voir rubrique 4.4), ptosis de la paupière, diminution de la sensibilité de la cornée</p>
Affections cardiaques	<p>Peu fréquent : bradycardie</p> <p>Rare : infarctus du myocarde</p> <p>Fréquence indéterminée : arrêt cardiaque, ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire ou intensification d'un bloc auriculo-ventriculaire existant (complet, de degré moindre ou aggravation), arythmie, palpitations, douleur thoracique, insuffisance cardiaque congestive (aggravation), œdème, insuffisance cardiaque</p>
Affections vasculaires	<p>Peu fréquent : hypotension</p> <p>Rare : élévation de la tension artérielle, œdème périphérique, refroidissement des extrémités</p> <p>Fréquence indéterminée : syndrome de Raynaud, aggravation d'une claudication intermittente existante</p>

Classe de systèmes d'organes	Terme préféré MedDRA
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent : asthme, bronchite, dyspnée Rare : maladie pulmonaire obstructive chronique, bronchospasme (principalement chez les patients ayant une maladie bronchospastique pré-existante), toux, respiration sifflante, congestion nasale
Affections gastro-intestinales	Peu fréquent : dysgueusie Rare : dyspepsie, douleurs abdominales, sécheresse de la bouche
	Fréquence indéterminée : vomissement, diarrhée, nausée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rare : gonflement du visage, érythème Fréquence indéterminée : urticaire, affections variées de la peau incluant des éruptions de type psoriasis, rash psoriasiforme ou exacerbation d'un psoriasis, rash cutané, alopecie
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquence indéterminée : arthropathie, myalgie
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquence indéterminée : trouble sexuel (comme l'impuissance), diminution de la libido
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Peu fréquent : fatigue Rare : asthénie, douleurs thoraciques

Quelques cas rares de calcification cornéenne ont été signalés en association avec l'utilisation de gouttes contenant des phosphates chez certains patients atteints de cornées gravement endommagées.

Sur le plan biologique

On a pu observer, dans de rares cas, l'apparition d'anticorps antinucléaires ne s'accompagnant qu'exceptionnellement de manifestations cliniques à type de syndrome lupique et cédant à l'arrêt du traitement.

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

Aucune donnée spécifique pour ce produit n'est disponible.

Bien que les quantités de bêta-bloquants passant dans la circulation systémique soient faibles après instillation oculaire, le risque de surdosage doit être gardé à l'esprit et la conduite à tenir calquée sur celle habituellement adoptée pour les bêta-bloquants.

En cas de surdosage avec TIMOLOL IMMEDICA 0,50 POUR CENT, collyre, le traitement devra être symptomatique et de soutien.

En cas d'ingestion accidentelle, les symptômes d'un surdosage en bêta-bloquants peuvent inclure bradycardie, hypotension, insuffisance cardiaque aiguë et bronchospasme.

En cas de surdosage, les mesures suivantes devront être envisagées :

1. Administration de charbon actif si le produit a été ingéré. Les études ont montré que le maléate de timolol ne pouvait pas être éliminé par hémodialyse.
2. Bradycardie symptomatique : Administrer du sulfate d'atropine par voie intraveineuse à raison de 0,25 mg à 2 mg, afin d'obtenir un blocage vagal. Si la bradycardie persiste, administrer avec précaution du chlorhydrate d'isoprénaline par voie intraveineuse. Dans les cas réfractaires, il peut être indiqué d'avoir recours à un pacemaker.
3. Hypotension : Prescrire un agent sympathomimétique comme la dopamine, la dobutamine ou la noradrénaline. Dans les cas réfractaires, le glucagon peut être efficace.
4. Bronchospasme : Administrer du chlorhydrate d'isoprénaline. Un traitement concomitant à base d'aminophylline peut être envisagé.
5. Insuffisance cardiaque aiguë : Instituer immédiatement le traitement conventionnel à base de digitaliques, de diurétiques et d'oxygène. Dans les cas réfractaires, une administration par voie intraveineuse d'aminophylline est recommandée. Elle peut être suivie, si nécessaire, par une prise de glucagon qui s'est révélée efficace.

En cas de blocages du cœur, le chlorhydrate d'isoprénaline ou un pacemaker devra être utilisé.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: ANTI-GLAUCOMATEUX ET MYOTIQUES, BÊTA-BLOQUANT, code ATC: S01ED01

Sur le plan général :

Le timolol se caractérise par trois propriétés pharmacologiques:

- o bêta-bloquant non cardiosélectif,
- o absence de pouvoir agoniste partiel [ou d'absence d'activité sympathomimétique intrinsèque (ASI)],
- o effet stabilisant de membrane (anesthésique local ou quinidine-like) non significatif.

Sur le plan oculaire :

- o le maléate de timolol en collyre abaisse la tension intra-oculaire, associée ou non à un glaucome;
- o son activité se manifeste environ 20 minutes après instillation, atteint son maximum en 1 à 2 heures et est encore présente au bout de 24 heures;

o stabilité de l'effet hypotenseur dans le temps: l'effet peut rester constant pendant un an.

Une diminution de la sensibilité au maléate de timolol reste cependant possible, notamment après un traitement plus prolongé;

o il n'y a pratiquement pas de modification du diamètre pupillaire ou de l'accommodation.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Les concentrations plasmatiques après instillation n'ont pas été précisées.

5.3. Données de sécurité préclinique

Non renseigné.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Hydrogénophosphate de sodium dodécahydraté, dihydrogénophosphate de sodium dihydraté, chlorure de benzalkonium, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium, eau purifiée.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

Après la première ouverture du flacon, le médicament ne doit pas être utilisé pendant plus de 4 semaines.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25° C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Solution de 5 ml dans un flacon (LDPE) avec un embout de dispensation (LDPE) et un bouchon à vis inviolable (PE).

présentation : 1 x 5 ml.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

- Se laver soigneusement les mains avant de pratiquer l'instillation.
- Eviter le contact de l'embout avec l'œil ou les paupières.
- Instiller une goutte dans l'œil en regardant vers le haut et en tirant légèrement la paupière vers le bas, fermer l'œil quelques secondes.
- L'œil fermé, essuyer proprement l'excédent.

- Reboucher le flacon après chaque utilisation.
- Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

IMMEDICA PHARMA AB

Solnavägen 3H
113 63 STOCKHOLM
SUEDE

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

- 34009 341 273 7 3 : 5 ml en flacon (PE)

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.