

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Timosol® 0,5 % collyre en solution

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de solution contient 5 mg de timolol (sous forme de maléate)

Pour la liste complète des excipients voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Collyre en solution

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Réduction de la pression intra-oculaire chez les patients atteints :

D'une hypertonie intra-oculaire.

D'un glaucome chronique à angle ouvert

4.2. Posologie et mode d'administration

Voie ophtalmique.

Adultes

Posologie

La posologie initiale recommandée est d'une goutte de maléate de timolol 0,25 % dans l'œil (les yeux) malade(s), 2 fois par jour. Si la réponse clinique est insuffisante, la posologie peut être augmentée à une goutte de la solution à 0,50 % deux fois par jour dans l'œil (les yeux) atteint(s).

La normalisation de la tension oculaire par le timolol requiert parfois quelques semaines, dès lors l'évaluation du traitement doit inclure une détermination de la tension intraoculaire après une période de traitement d'environ 4 semaines. En raison des variations normales nyctémérales de la tension intraoculaire, il est préférable d'évaluer l'efficacité du timolol en mesurant la tension à différents moments de la journée.

Dans un certain nombre de cas, l'administration quotidienne d'une seule goutte de collyre peut s'avérer suffisante en particulier lorsque la stabilisation de la pression intraoculaire a été obtenue.

Association avec d'autres traitements

L'ophtalmologue pourra, s'il le juge nécessaire, associer au traitement par collyre TIMOSOL :

- soit un collyre anti glaucomateux sympatho- ou parasymphomimétique,
- soit un traitement par voie générale à l'aide d'un inhibiteur de l'anhydrase carbonique, pour obtenir un résultat maximal.

Dans le cas où TIMOSOL doit prendre le relais

- d'un autre collyre bêtabloquant : ce collyre doit être arrêté à la fin d'une journée complète de traitement, et TIMOSOL doit être commencé le lendemain,
- d'un autre traitement anti glaucomeux par un agent unique autre qu'un β -bloquant, superposer les 2 traitements pendant une journée, avec une goutte de TIMOSOL deux fois par jour. Le jour suivant, arrêter le traitement par l'agent anti glaucomeux utilisé précédemment, et continuer avec le TIMOSOL.

Quand on doit substituer TIMOSOL à plusieurs anti glaucomeux associés, le médecin peut, en fonction du cas, interrompre certains ou décider de les arrêter tous. Mais les suppressions ne doivent impliquer qu'un seul médicament à la fois.

Lorsque les malades passent des myotiques à TIMOSOL, un examen de la réfraction peut s'avérer nécessaire quand les effets des myotiques ont disparu.

Le malade se conformera strictement à la prescription médicale, qui sera accompagnée de la surveillance de la pression intraoculaire, surtout durant la période d'ajustement de la posologie.

Population pédiatrique

En raison de données limitées, le timolol peut être seulement recommandé pour une utilisation pendant une période transitoire, lors de glaucomes primaires congénitale ou juvénile, en attendant que la décision d'une approche chirurgicale soit prise ou en cas d'échec chirurgical dans l'attente de nouvelles options.

Posologie

Les cliniciens doivent évaluer avec une grande attention les risques et les bénéfices lorsqu'un traitement médical est envisagé avec du timolol chez les patients pédiatriques. Avant l'utilisation du timolol, une anamnèse pédiatrique détaillée ainsi qu'un examen pour déterminer la présence d'anomalies systémiques doivent être réalisés.

Aucune recommandation spécifique sur la posologie ne peut être donnée en raison de données cliniques limitées (voir également rubrique 5.1). Cependant, si le bénéfice l'emporte sur le risque, il est recommandé d'utiliser la plus faible concentration de principe actif disponible une seule fois par jour. Si la PIO ne peut être suffisamment contrôlée, une augmentation prudente du dosage à un maximum de deux gouttes par jour et par œil affecté doit être envisagée. En cas d'administration deux fois par jour, un intervalle de 12 heures doit être préféré.

De plus, les patients, en particulier les nouveaux nés, doivent être surveillés avec une grande attention pendant une à deux heures après la première instillation au cabinet médical et les effets indésirables oculaires et systémiques étroitement surveillés jusqu'à ce que la chirurgie soit réalisée.

Concernant l'utilisation en pédiatrie, la concentration de 0,1% en principe actif peut être déjà suffisante.

Mode d'administration

Le mode d'administration chez l'enfant est la même que chez l'adulte. Afin de limiter les effets indésirables éventuels, une seule goutte doit être instillée lors de chaque administration. Voir également les rubriques 4.4 et 5.2.

Durée du traitement

Traitement transitoire chez la population pédiatrique (voir aussi la section « Population pédiatrique » dans la rubrique 4.2).

4.3. Contre-indications

Comme tous les médicaments contenant des bêtabloquants, TIMOSOL est contre-indiqué chez les patients avec :

- Hypersensibilité à la substance active (maléate de timolol) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 et/ou à d'autres bêtabloquants.
- Affection respiratoire réactionnelle incluant l'asthme bronchique ou antécédent d'asthme bronchique, broncho-pneumopathie obstructive chronique sévère.
- Bradycardie sinusale, maladie du sinus, bloc sino-auriculaire, blocs auriculo-ventriculaires du deuxième ou troisième degré non appareillés.
- Insuffisance cardiaque avérée, choc cardiogénique.
- Phéochromocytome non traité.
- Dystrophie cornéenne. · association à la floctafénine (voir rubrique 4.5).
- Association au sultopride (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Comme les autres médicaments ophtalmiques administrés localement, le maléate de timolol est absorbé dans la circulation générale. Du fait de l'activité bêta-adrénergique du maléate de timolol, les mêmes types d'effets indésirables cardiovasculaires, pulmonaires et autres que ceux observés avec les bêtabloquants administrés par voie générale peuvent survenir.

L'incidence d'effets indésirables systémiques après une instillation oculaire est plus faible qu'en cas d'administration par voie générale. Pour réduire l'absorption systémique, voir en bas de cette notice. Une diminution de la réceptivité au timolol pourrait apparaître après traitement prolongé ; l'augmentation des doses serait sans effet. Il convient, dans les traitements au long cours, de vérifier chaque année l'absence « d'échappement thérapeutique ».

Affections cardiaques

Chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire (par exemple maladie coronarienne, angor de Prinzmetal et insuffisance cardiaque) et une hypotension, le traitement par des bêtabloquants doit être évalué de façon critique et un traitement par d'autres substances actives doit être envisagé. Les patients présentant des maladies cardiovasculaires doivent être surveillés pour détecter des signes d'aggravation de la maladie et d'effets indésirables. En raison de leur effet dromotrope négatif, les bêtabloquants ne doivent être administrés qu'avec prudence chez les patients présentant un bloc cardiaque du premier degré.

Affections vasculaires

La prudence s'impose chez les patients présentant des troubles/affections sévères de la circulation périphérique (formes sévères de la maladie de Raynaud ou syndrome de Raynaud).

Affections respiratoires

Des réactions respiratoires, y compris des décès dus à un bronchospasme chez des patients asthmatiques, ont été rapportées après l'administration de certains bêtabloquants par voie ophtalmiques.

TIMOSOL doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une broncho pneumopathie chronique obstructive (BPCO) légère ou modérée et uniquement si le bénéfice potentiel est supérieur au risque potentiel.

Hypoglycémie/diabète

Les bêtabloquants doivent être administrés avec prudence chez les patients qui sont sujets à des épisodes d'hypoglycémie spontanée ou chez les patients présentant un diabète instable car les bêtabloquants peuvent masquer les signes et symptômes d'une hypoglycémie aiguë.

Les bêtabloquants peuvent également masquer les signes d'hyperthyroïdie.

Il faut l'utiliser avec prudence chez les patients ayant une acidose métabolique.

Affections cornéennes

Les bêtabloquants ophtalmiques peuvent induire une sécheresse oculaire. La prudence s'impose chez les patients présentant des affections de la cornée.

Le port de lentilles de contact demande une surveillance particulière en raison du risque de diminution de la sécrétion lacrymale et de l'hypoesthésie cornéenne liées, d'une manière générale, aux bêtabloquants.

Autres bêtabloquants

L'effet sur la pression intraoculaire ou les effets connus des bêtabloquants systémiques peuvent être potentialisés en cas d'administration du maléate de timolol chez des patients recevant déjà un bêtabloquant par voie générale.

La réponse doit être surveillée étroitement chez ces patients. L'association de deux bêtabloquants locaux n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Réactions anaphylactiques

Pendant le traitement par des bêtabloquants, les patients ayant des antécédents d'atopie ou de réaction anaphylactique sévère à différents allergènes peuvent être plus sensibles à une exposition répétée à ces allergènes et ne pas répondre à la dose usuelle d'adrénaline utilisée pour traiter les réactions anaphylactiques.

Décollement choroïdien

Un décollement choroïdien a été rapporté lors de l'administration d'un traitement visant à diminuer la sécrétion d'humeur aqueuse (par exemple timolol, acétazolamide) après une chirurgie filtrante.

Anesthésie générale

Les bêtabloquants ophtalmiques peuvent inhiber les effets des agonistes β adrénergiques, par exemple de l'adrénaline. L'anesthésiste doit être informé que le patient est traité par le maléate de timolol.

L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que ce médicament contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

Population pédiatrique

Les solutions de timolol doivent d'une manière générale être utilisées avec précaution chez les jeunes patients glaucomateux (voir aussi rubrique 5.2).

Il est important d'informer les parents des effets indésirables éventuels afin qu'ils puissent arrêter immédiatement le traitement. Les signes à rechercher sont par exemple la toux et une respiration sifflante.

A cause de la possibilité d'apnée et de respiration de Cheyne-Stokes, ce médicament doit être utilisé avec une extrême précaution chez les nouveau-nés, les nourrissons et les jeunes enfants. Un moniteur d'apnée portable peut également être utile chez les nouveau-nés sous timolol.

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

Aucune étude d'interaction spécifique n'a été réalisée avec le maléate de timolol

L'utilisation de TIMOSOL est contre-indiquée en association avec :

1/ Autres collyres

Des cas occasionnels de mydriase ont été rapportés lors de l'administration concomitante de bêtabloquants et d'adrénaline (épinéphrine).

2/ Autres médicaments

Il existe un risque d'effets additifs entraînant une hypotension et/ou une bradycardie marquée en cas d'administration concomitante par voie orale d'inhibiteurs calciques, d'agents bloquants bêta adrénergiques, d'anti arythmiques (incluant l'amiodarone), de digitaliques, de parasympathomimétiques, de guanéthidine avec des solutions ophtalmiques contenant des bêta bloquants.

Floctafénine

En cas de choc ou d'hypotension causés par la floctafénine, les bêtabloquants inhibent les mécanismes cardiovasculaires compensatoires.

Sultopride

Risque accru d'arythmie ventriculaire, en particulier torsades de pointe.

Inhibiteurs du CYP2D6 (p. ex. la quinidine, ISRS)

Une potentialisation du blocage bêta-adrénergique systémique (par exemple une diminution du rythme cardiaque, dépression) a été signalé en cas d'association d'inhibiteurs du CYP2D6 (par exemple quinidine, fluoxétine, paroxétine) avec le timolol.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation du maléate de timolol chez la femme enceinte. Le maléate de timolol ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue. Pour réduire l'absorption systémique, voir en bas de cette notice.

Les études épidémiologiques n'ont pas révélé d'effets malformatifs mais montrent un risque de retard de croissance intra utérine en cas d'administration de bêtabloquants par voie orale. De plus, des signes et symptômes de blocage bêta adrénergique (par exemple bradycardie, hypotension, détresse respiratoire et hypoglycémie) ont été observés chez des nouveaux nés de mères traitées par des bêta bloquants jusqu'à l'accouchement.

Si TIMOSOL est administré jusqu'à l'accouchement, le nouveau-né doit être surveillé étroitement pendant les premiers jours de vie.

Allaitement

Les bêtabloquants sont excrétés dans le lait maternel. Cependant, aux doses thérapeutiques de maléate de timolol contenu dans le collyre, il est improbable que des quantités suffisantes soient présentes dans le lait maternel pour induire des symptômes cliniques de blocage bêta adrénergique chez le nourrisson. Pour réduire l'absorption systémique, voir en bas de cette notice.

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

Aucune étude relative aux effets de ce médicament sur l'aptitude à conduire n'a été effectuée.

Lorsque l'on conduit un véhicule ou que l'on utilise une machine, il convient d'être informé que des troubles visuels, dont des modifications de la réfraction, une diplopie, un ptosis peuvent se produire occasionnellement, ainsi que des épisodes fréquents, bénins et transitoires, de vision trouble, et des épisodes moins fréquents de vertiges ou de fatigue.

4.8. Effets indésirables

Comme c'est le cas de tout médicament ophtalmique topique, le maléate de timolol peut passer dans la circulation générale. Cela peut provoquer des effets indésirables similaires à ceux observés avec les bêtabloquants par voie systémique. L'incidence d'effets indésirables systémiques après une instillation locale est plus faible qu'en cas d'administration par voie générale.

Les effets indésirables cités incluent les effets observés avec la classe des bêtabloquants ophtalmiques.

Affections du système immunitaire

Lupus érythémateux disséminé, réactions allergiques systémiques incluant angio-oedème, urticaire, rash localisé et généralisé, prurit, réaction anaphylactique.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Hypoglycémie.

Affections psychiatriques

Insomnie, dépression, cauchemars, perte de mémoire.

Affections du système nerveux

Syncope, accident vasculaire cérébral, ischémie cérébrale, augmentation des signes et symptômes de myasthénie grave, vertiges, paresthésies et céphalées.

Affections oculaires

Signes et symptômes d'irritation oculaire (par exemple brûlure, picotements, larmolements, rougeur), blépharite, hyperhémie conjonctivale, conjonctivite, kératite, vision trouble et décollement de la choroïde suite à une chirurgie filtrante (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi), diminution de la sensibilité cornéenne, sécheresse oculaire, érosion de la cornée, hypoesthésie de la cornée, ptosis et diplopie.

Affections cardiaques

Bradycardie, douleurs thoraciques, palpitations, œdème, arythmie, insuffisance cardiaque congestive, bloc auriculo-ventriculaire, arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque, aggravation d'une insuffisance de la circulation artérielle.

Affections vasculaires

Hypotension, phénomène de Raynaud, refroidissement des mains et des pieds, claudication.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Bronchospasmes (surtout chez les patients présentant une maladie bronchospastique préexistante), dyspnée, toux.

Affections gastro-intestinales

Dysgueusie, nausées, dyspepsie, diarrhée, sécheresse buccale, douleurs abdominales, vomissements.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Alopécie, éruptions psoriasiformes ou aggravation d'un psoriasis, rash.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Myalgies.

Affections des organes de reproduction et du sein

Dysfonction sexuelle (telle que l'impuissance), diminution de la libido, le syndrome de La Peyronie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Asthénie/fatigue.

Investigations

Anticorps antinucléaires positifs.

Des cas de calcification cornéenne ont été très rarement rapportés lors de l'utilisation de collyres contenant des phosphates chez certains patients présentant des altérations significatives de la cornée.

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

4.9. Surdosage

Aucune donnée spécifique sur cette préparation n'est disponible. Les symptômes les plus couramment observés au cours d'un surdosage avec des bêtabloquants sont bradycardie symptomatique, hypotension, bronchospasme et insuffisance cardiaque aiguë.

Si un surdosage survient, les mesures thérapeutiques suivantes sont recommandées :

1/ Administration de charbon actif en cas d'ingestion. Des études ont montré que le timolol ne peut pas être éliminé par hémodialyse.

2/ Bradycardie symptomatique : administrer du sulfate d'atropine par voie intraveineuse à raison de 0,25 à 2 mg de manière à induire un blocage vagal. En cas de persistance de la bradycardie, du chlorhydrate d'isoprénaline intraveineux sera administré avec prudence. Dans les cas réfractaires l'usage d'un pacemaker cardiaque doit être envisagé.

3/ Hypotension : administrer un sympathomimétique hypertenseur tel que la dopamine, la dobutamine ou la noradrénaline. Dans les cas réfractaires, l'administration de chlorhydrate de glucagon s'est révélée utile.

4/ Bronchospasme : utiliser du chlorhydrate d'isoprénaline. Un traitement concomitant par aminophylline peut être envisagé.

5/ Insuffisance cardiaque aiguë : le traitement conventionnel avec digitaliques, diurétiques et de l'oxygène doit être instauré immédiatement. Dans les cas réfractaires, l'administration i.v. d'aminophylline est recommandée.

On peut la faire suivre, au besoin, par l'administration de chlorhydrate de glucagon, lequel s'est avéré utile dans ces cas-là.

6/ Bloc cardiaque : utiliser du chlorhydrate d'isoprénaline ou un pacemaker.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents bêtabloquants.

ATC-code : S01ED01

Le maléate de timolol, principe actif de TIMOSOL, est un bêtabloquant non sélectif dépourvu d'activité sympathomimétique intrinsèque significative, d'activité directe sur le myocarde, et présentant un effet anesthésique local stabilisant de membrane négligeable. L'action du maléate de timolol s'installe rapidement, environ 20 minutes après une instillation dans l'œil. La réduction de la pression intraoculaire atteint son maximum en une ou deux heures et persiste de façon significative

pendant environ 24 heures ; ce qui permet de contrôler la pression intra-oculaire pendant le sommeil. Le mode d'action exact du maléate de timolol dans la réduction de la pression intraoculaire n'est pas clairement établi.

Selon certains rapports, le maléate de timolol s'est habituellement montré efficace chez un plus grand nombre de patients, et a causé des effets indésirables moins nombreux et moins sévères que la pilocarpine ou l'adrénaline.

Contrairement aux myotiques, le maléate de timolol réduit la pression intra-oculaire en n'ayant pas ou peu d'effet sur le diamètre pupillaire et l'accommodation. C'est pourquoi des modifications de l'acuité visuelle dues à une augmentation de l'accommodation sont peu fréquentes. On n'observe pas de vision trouble ou affaiblie, ni d'héméralopie, comme c'est le cas avec les myotiques. En outre, on évite aux patients qui ont une cataracte l'incapacité de voir autour des opacités lenticulaires, ce qui se produit lorsque la pupille est contractée par un myotique. Lors du remplacement d'un myotique par le maléate de timolol, une mesure de la réfraction peut être nécessaire lorsque les effets du myotique ont cessé. Comme avec d'autres agents anti-glaucomeux, une diminution de la réponse au maléate de timolol pourrait apparaître après un traitement prolongé.

Population pédiatrique

Il y a très peu de données disponibles sur l'utilisation de timolol (0,25%, 0,5% une goutte deux fois par jour) dans la population pédiatrique pour une période de traitement allant jusqu'à 12 semaines. Une petite étude clinique publiée, en double aveugle, randomisée menée sur 105 enfants (n=71 sous timolol) âgés de 12 jours à 5 ans a montré dans une certaine mesure la preuve que le timolol est efficace pour un traitement à court terme dans l'indication du glaucome primaire congénital et du glaucome primaire juvénile.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Comme avec les autres collyres, le timolol contenu dans TIMOSOL peut pénétrer dans la circulation générale. L'instillation locale oculaire est donc susceptible de se traduire par l'apparition des effets bloquants bêta-adrénergiques du timolol.

Population pédiatrique

Comme le confirme déjà les données obtenues chez les adultes, 80% de chaque goutte de collyre passe par le système nasolacrymal, où elle peut être rapidement absorbée dans la circulation systémique par l'intermédiaire de la muqueuse nasale, la conjonctive, du conduit lacrymonasal, de l'oropharynx et de l'intestin ou par la peau en contact avec une larme.

Dû au fait que le volume sanguin des enfants soit inférieur à celui des adultes, une concentration plus élevée dans la circulation doit être prise en compte. De plus, les nouveau-nés ont un système métabolique enzymatique immature et cela peut aboutir à une augmentation de la demi-vie d'élimination et des effets indésirables éventuels.

Des données limitées montrent que les taux plasmatiques de timolol chez les enfants après 0,25% dépassent largement ceux de l'adulte après 0,5%, surtout chez les nourrissons et sont supposés augmenter le risque d'effets secondaires, tels qu'un bronchospasme et une bradycardie.

5.3. Données de sécurité préclinique

Chez le lapin ou le chien, en cas d'administration oculaire de timolol durant 4 semaines, on n'a observé aucun effet secondaire local.

Chez le rat, le timolol n'était pas mutagène et n'altérait pas la fertilité.

Une étude de carcinogénicité a révélé une augmentation de l'incidence de phéochromocytome chez les rats mâles, ainsi que des adénomes mammaires, des tumeurs pulmonaires et des polypes utérins bénins chez la souris, mais uniquement en cas d'utilisation de fortes doses orales.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Phosphate disodique, phosphate monosodique, édétate disodique, solution de chlorure de benzalkonium, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

36 mois.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à température ambiante (inférieure à 30° C), à l'abri de la lumière.
Ne pas utiliser au-delà d'un mois après ouverture du flacon.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 5 ml de polyéthylène basse densité transparent.

Bouchon plastique en polyéthylène basse densité de couleur blanche

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Ouverture du flacon :



1. Avec la pointe : visser à fond le bouchon sur le nez du flacon
2. Percez le nez du flacon avec la pointe
3. Dispensez les gouttes avec une pression légère du flacon Replacer le bouchon après chaque usage

7. DISPENSATION (MODE DE DELIVRANCE)

Vente sans ordonnance

Vente sur ordonnance

Liste I

8. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AMM

Exphar s.a.

Zoning Industriel de Nivelles Sud, zone II

Av. Thomas Edison 105

1402 Thines
Belgique

9. NOM ET ADRESSE DU FABRICANT

Ahlcon Parenterals (India) Ltd
Adresse : SP 917-918, Phase III, Industrial Area
Bhiwadi – 301019, District Alwar
Rajasthan, Inde

10. DATE DE MISE A JOUR

Janvier 2019.