ANSM - Mis à jour le : 19/03/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

GELTIM LP 1 mg/g, gel ophtalmique en récipient unidose

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Timolol..... 1 mg

Sous forme de maléate de timolol

Pour 1 g de gel.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gel ophtalmique en récipient unidose.

Gel opalescent incolore à légèrement jaune.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Diminution de la pression intra-oculaire élevée dans les conditions suivantes :

- hypertonie intra-oculaire,
- glaucome chronique à angle ouvert.

4.2. Posologie et mode d'administration

Voie ophtalmique.

Posologie

Adultes :

La posologie recommandée est de 1 goutte de GELTIM LP 1 mg/g dans l'œil (ou les yeux) malade(s), une fois par jour, le matin.

Personnes âgées :

Le timolol en préparation ophtalmique est largement utilisé chez le patient âgé. La posologie mentionnée ci-dessus est le reflet des données cliniques issues de cette expérience.

Enfants et adolescents :

Il n'y a pas de données expérimentales chez l'enfant et l'adolescent. L'utilisation de ce gel ophtalmique n'est donc pas recommandée chez ces patients.

L'ophtalmologiste pourra, s'il le juge nécessaire, associer GELTIM LP 1 mg/g, gel ophtalmique en récipient unidose à un ou plusieurs autres traitements antiglaucomateux (par voie locale et/ou générale).

Cependant, l'association de deux collyres bêta-bloquants est déconseillée (voir rubrique 4.4).

Les autres collyres doivent être administrés au moins 15 minutes avant GELTIM LP 1 mg/g, gel ophtalmique en récipient unidose. Le gel ophtalmique doit être administré en dernier.

Toutefois, la normalisation de la tension oculaire par GELTIM LP 1 mg/g, gel ophtalmique en récipient unidose requiert parfois plusieurs 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.

Mode d'administration

Le gel ophtalmique de timolol doit être instillé dans le cul-de-sac conjonctival.

Une unidose contient une quantité suffisante de gel pour traiter les deux yeux.

Pour usage unique seulement.

Il est conseillé aux patients :

- d'éviter le contact de l'embout avec l'œil ou les paupières,
- d'utiliser le gel ophtalmique immédiatement après la première ouverture de l'unidose et de jeter l'unidose après utilisation.

Le passage systémique peut être réduit par l'occlusion lacrymonasale ou la fermeture des paupières pendant 2 minutes. Cette méthode peut contribuer à diminuer les effets indésirables systémiques et à augmenter l'activité locale.

Substitution d'un traitement antérieur :

Quand GELTIM LP 1 mg/g, gel ophtalmique en récipient unidose 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 GELTIM LP 1 mg/g, gel ophtalmique en récipient unidose doit être administré le lendemain à la posologie d'une goutte dans l'œil (ou les yeux) malade(s) une fois par jour, le matin.

Si GELTIM LP 1 mg/g, gel ophtalmique en récipient unidose doit être substitué à plusieurs antiglaucomateux associés, les suppressions ne doivent concerner qu'un seul médicament à la fois.

En cas de substitution d'un médicament antiglaucomateux autre qu'un collyre bêta-bloquant, continuer le médicament antérieur et ajouter une goutte de GELTIM LP 1 mg/g, gel ophtalmique en récipient unidose dans l'œil (ou les yeux) malade(s), une fois par jour. Le jour suivant, cesser complètement le médicament précédent.

En cas de substitution de collyres myotiques par GELTIM LP 1 mg/g, gel ophtalmique en récipient unidose, 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 intra-oculaire, surtout lors de l'instauration du traitement.

4.3. Contre-indications

Comme tous les produits contenant des bêta bloquants, le Timolol est contre-indiqué chez les patients présentant :

- Hypersensibilité à la substance active (maléate de timolol) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

- Affection respiratoire réactionnelle incluant asthme bronchique ou antécédents d’asthme bronchique, broncho?pneumopathie chronique obstructive 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.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Comme les autres médicaments ophtalmiques administrés localement, le timolol maléate est absorbé dans la circulation générale. Du fait de l'activité bêta-adrénergique du maléate de timolo, les mêmes types d’effets indésirables cardiovasculaires, pulmonaires et autres que ceux observés avec les bêta-bloquants 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 rubrique 4.2.

Comme c'est le cas pour tout traitement du glaucome, il est recommandé d'effectuer des contrôles réguliers de la pression intra-oculaire et de l'état de la cornée.

Dans le cas où GELTIM LP 1 mg/g, gel ophtalmique en récipient unidose est administré pour diminuer la pression intra-oculaire 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.

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 bêta? bloquants 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 bêta?bloquants ne doivent être administrés qu’avec prudence chez les patients présentant un bloc cardiaque du premier degré.

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.

Les bêta-bloquants peuvent augmenter le risque de rebond d'une hypertension.

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).

Phéochromocytome traité

Chez ces patients, les bêtabloquants ne doivent être prescrits qu'en association avec un traitement bloquant les alpha-adrénorécepteurs.

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 bêta?bloquants par voie ophtalmiques.

GELTIM LP 1mg/g, gel ophtalmique en récipient unidose 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 bêta?bloquants 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 bêta?bloquants peuvent masquer les signes et symptômes d'une hypoglycémie aiguë.

Les bêta?bloquants peuvent également masquer les signes d'hyperthyroïdie.

Maladies métaboliques

Le traitement doit être donné avec précaution chez les patients en acidose métabolique.

Affections cornéennes

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

Porteurs de lentilles de contact

Il existe un risque d'intolérance aux lentilles de contact par diminution de la sécrétion lacrymale liée d'une manière générale aux bêta-bloquants. Ce gel ophtalmique de timolol n'a pas été étudié chez les porteurs de lentilles de contact. Aussi, le port de lentilles doit être évité pendant l'utilisation de GELTIM LP 1mg/g, gel ophtalmique en récipient unidose.

Autres bêta?bloquants

L'effet sur la pression intraoculaire ou les effets connus des bêta?bloquants systémiques peuvent être potentialisés en cas d'administration du timolol chez des patients recevant déjà un bêta?bloquant par voie générale.

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

Réactions anaphylactiques

Pendant le traitement par des bêta?bloquants, 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.

Psoriasis

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

Arrêt du traitement

Comme avec les bêta-bloquants par voie systémique, si le traitement doit être arrêté, la posologie doit être diminuée progressivement chez les patients atteints de maladie coronarienne.

Sujets âgés, insuffisants rénaux et/ou hépatiques

Chez ces sujets à risque et quand un bêta-bloquant est administré par voie orale, une adaptation posologique est souvent nécessaire.

Anesthésie générale

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

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

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

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'antiarythmiques (incluant l'amiodarone), de digitaliques, de parasympathomimétiques, de guanéthidine avec des solutions ophtalmiques contenant des bêta ?bloquants.

Une potentialisation du blocage bêta?adrénergique systémique (par exemple diminution de la fréquence cardiaque, dépression) a été rapportée en cas d'association d'inhibiteurs du CYP2D6 (par exemple quinidine, fluoxétine, paroxétine) avec le timolol.

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

Associations déconseillées

+ Bépridil

Troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire et risque majoré de troubles du rythme ventriculaire (torsades de pointes) ainsi que de défaillance cardiaque.

Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique étroite et ECG, en particulier chez le sujet âgé ou en début de traitement.

+ Diltiazem

Troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire et défaillance cardiaque.

Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique étroite et ECG, en particulier chez le sujet âgé ou en début de traitement.

+ Vérapamil

Troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire et défaillance cardiaque (synergie d'effets).

Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique étroite et ECG, en particulier chez le sujet âgé ou en début de traitement

+ Fingolimod

Une potentialisation des effets bradycardisants peut avoir des conséquences fatales. Les bêta-bloquants sont d'autant plus à risques qu'ils empêchent le mécanisme de compensation adrénergique.

Surveillance clinique continue et contrôle ECG pendant 24 heures après la première administration.

Associations faisant l'objet de précautions d’emploi

+ Amiodarone

Troubles de l’automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs).

Une surveillance clinique et ECG est recommandée.

+ Antiarythmiques de classe I (sauf lidocaïne)

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

Une surveillance clinique et ECG est recommandée.

+ 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-mimétiques.

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

+ Baclofène

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

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

+ Antihypertenseurs centraux

Augmentation importante de la pression artérielle en cas d'arrêt brutal du traitement par l'antihypertenseur central.

Eviter l'arrêt brutal du traitement par l'antihypertenseur central. Surveillance clinique.

+ Insuline; agents hypoglycémiants oraux ; Glinides ; Gliptines

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

Prévenir le patient et renforcer, surtout au début du traitement, l'autosurveillance glycémique.

+ Lidocaïne

Avec la lidocaïne utilisée par voie IV: augmentation des concentrations plasmatiques de lidocaïne avec possibilité d'effets indésirables neurologiques et cardiaques (diminution de la clairance hépatique de la lidocaïne).

Surveillance clinique, ECG et éventuellement contrôle des concentrations plasmatiques de lidocaïne pendant l'association et après l'arrêt du bêta-bloquant. Adaptation si besoin de la posologie de la lidocaïne.

+ Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes

Risque majoré des troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Une surveillance clinique et ECG est recommandée.

+ Propafénone

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

Une surveillance clinique et ECG est recommandée.

Associations à prendre en compte

+ Alpha-bloquants à visée urologique; Antihypertenseurs alpha-bloquants

Majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré.

+ Amifostine

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

+ Antidépresseurs imipraminiques;

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

+ Neuroleptiques

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

Effet vasodilatateur et risque d'hypotension, notamment orthostatique (effet additif).

+ Anti-inflammatoires non stéroïdiens

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

+ Autres bradycardisants

Risque de bradycardie excessive (effet additif).

+ Dihydropyridines

Hypotension, défaillance cardiaque chez les patients en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (addition des effets inotropes négatifs). Le bêta-bloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive.

+ Dipyridamole

Avec dipyridamole par voie intraveineuse : majoration de l'effet antihypertenseur.

+ Pilocarpine (pour usage systèmique)

Risque de bradycardie excessive (cumulation des effets bradycardisants).

+ Dérivés nitrés et associés

Amélioration de risque de l’hypotension, notamment orthostatique

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation du timolol chez la femme enceinte. Le timolol ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue. Pour réduire l’absorption systémique, voir rubrique 4.2.

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 bêta?bloquants 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 GELTIM LP 1mg/g, gel ophtalmique en récipient unidose est administré jusqu’à l’accouchement, le nouveau?né doit être surveillé étroitement pendant les premiers jours de vie.

Allaitement

Les bêta?bloquants sont excrétés dans le lait maternel. Cependant, aux doses thérapeutiques 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 rubrique 4.2.

Fertilité

Aucun effet du timolol maléate sur la fertilité n’a été observé lors des études chez l’animal (voir rubrique 5.3).

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

GELTIM LP 1mg/g, gel ophtalmique en récipient unidose a une influence mineure 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 les autres médicaments ophtalmiques administrés localement, le maléate de timolol est absorbé dans la circulation générale. Cela peut provoquer des effets indésirables similaires à ceux observés avec les bêta?bloquants systémiques. 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 bêta?bloquants ophtalmiques.

Affections du système immunitaire :

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

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Hypoglycémie.

Affections psychiatriques :

Insomnie, dépression, cauchemars, perte de mémoire, hallucination.

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, larmoiements, rougeur), blépharite, hyperhémie conjonctivale, conjonctivite, kératite, vision trouble et décollement de la choroïde suite à une chirurgie filtrante (voir rubrique 4.4), diminution de la sensibilité cornéenne, sécheresse oculaire, érosion de la cornée, ptosis, diplopie, des modifications de la réfraction (dues parfois à l'arrêt du traitement par les myotiques).

Affections cardiaques :

Bradycardie, douleurs thoraciques, palpitations, œdème, arythmie, insuffisance cardiaque congestive, bloc auriculo?ventriculaire, arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque, claudication.

Affections vasculaires :

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

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Bronchospasme (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, diminution de la libido, impuissance.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Asthénie/fatigue.

Investigations:

Anticorps antinucléaires positifs

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 : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Aucune donnée spécifique à cette formulation n'est disponible. Les effets secondaires les plus courants observés au cours d'un surdosage avec bêta-bloquants sont la bradycardie symptomatique, l'hypotension, le bronchospasme et l'insuffisance cardiaque aiguë.

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

1. Administration du charbon actif, si la préparation a été prise par voie orale. Des études ont montré que le maléate de timolol ne peut être éliminé par une hémodialyse.

2. Bradicardie symptomatique : administrer du sulfate d'atropine par voie intraveineuse à raison de 0,25 à 2 mg, de manière à induire un blocage vagal. Si la bradycardie persiste, le chlorhydrate d'isoprénaline par voie intraveineuse doit être administré avec prudence. Dans les cas réfractaires, l'utilisation d'un stimulateur cardiaque doit être envisagée.

3. Hypotension : administrer un agent sympathomimétique comme la dopamine, la dobutamine ou la noradrénaline. Dans les cas réfractaires, l'administration du chlorhydrate de glucagon s'est révélée utile.

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

5. Insuffisance cardiaque aiguë : le traitement conventionnel avec digitaliques, diurétiques et oxygène doit être instauré immédiatement. Dans les cas réfractaires, l'administration d'aminophylline par voie intraveineuse est recommandée. Ceci peut être suivi, au besoin, par l'administration de chlorhydrate de glucagon, qui s'est avéré utile.

6. Blocs cardiaques : utiliser du chlorhydrate d'isoprénaline ou un stimulateur cardiaque.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTIGLAUCOMATEUX ET MYOTIQUES; bêta-bloquants, code ATC : S01ED01.

Sur le plan général :

Le timolol se caractérise par trois propriétés pharmacologiques :

- bêta-bloquant non cardiosélectif,

- absence de pouvoir agoniste partiel [ou d'absence d'activité sympathomimétique intrinsèque (ASI)],

- effet stabilisant de membrane (anesthésique local ou quinidine-like) non significatif.

Sur le plan oculaire :

- le maléate de timolol en gel ophtalmique abaisse la tension intra-oculaire, associée ou non à un glaucome;

- 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 ;

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

GELTIM LP 1mg/g gel ophtalmique est une formule sans conservateur.
Une exposition systémique négligeable a été observée chez les patients traités avec GELTIM LP 1mg/g gel ophtalmique administré une fois par jour. Des données récentes, issues d'une étude de pharmacocinétique comparative (LQ = 0,146 ng/ml), ont démontré que la concentration plasmatique est généralement en dessous de la limite de quantification (LQ).

5.3. Données de sécurité préclinique

Aucune des études de mutagenèse réalisées *in vivo* et *in vitro* avec le timolol ne met en évidence de potentiel mutagène. Un potentiel cancérogène du timolol a été mis en évidence chez l'animal, à des niveaux d'exposition très supérieurs à ceux observés en clinique au cours d'un traitement par GELTIM LP 1 mg/g.
Les études de reprotoxicité n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène chez la souris, le rat et le lapin. Seul un retard d'ossification a été observé chez le rat à des niveaux d'exposition très supérieurs à ceux observés en clinique au cours d'un traitement par GELTIM LP 1 mg/g. Aucun effet sur la fertilité n'a été observé chez le rat.
L'instillation chez le lapin d'une dose unique ou répétée durant 28 jours de GELTIM LP 1 mg/g n'a pas provoqué d'intolérance locale ou systémique, ni d'effet anesthésique local.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Sorbitol,
Alcool polyvinylique,
Carbomère 974P,
Acétate de sodium trihydraté,
Lysine monohydratée,
Eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

30 mois.

Après ouverture du récipient unidose : utiliser le récipient unidose immédiatement et le jeter après utilisation.

Après ouverture du sachet : utiliser les récipients unidoses dans un délai maximum d'un mois.

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver les récipients unidoses dans le sachet et l'étui carton, à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

10 récipients unidoses (PEBD) contenant 0,4 g de gel sont conditionnés en sachet (papier/aluminium), boîte de 3 ou 9 sachets.

Une boîte contient 30 (3x10) ou 90 (9x10) récipients unidoses.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières.

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

LABORATOIRES THEA

12, RUE LOUIS BLERIOT

63017 CLERMONT-FERRAND CEDEX 2

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

- 34009 370 682 9 1 : 0,4 g en récipient unidose (PE). Boîte de 30.
- 34009 381 822 1 7: 0,4 g en récipient unidose (PE). Boîte de 90.

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.
Médicament soumis à prescription médicale.