ANSM - Mis à jour le : 12/07/2023

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TIMOPTOL 0,50 %, collyre en solution

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Maléate de timolol..... 0,683 g

Quantité correspondant à timolol base..... 0,500 g

Pour 100 ml de collyre en solution.

Excipients à effet notoire : chaque ml de solution contient 6,10 mg de phosphate monosodique dihydraté, 30,42 mg de phosphate disodique dodécahydraté et 0,10 mg de chlorure de benzalkonium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Collyre en solution.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Hypertonie intra-oculaire.
- Glaucome chronique à angle ouvert.

4.2. Posologie et mode d'administration

Voie locale.

EN INSTILLATION OCULAIRE.

Il est recommandé de débuter le traitement par l'instillation dans l'œil malade d'une goutte de TIMOPTOL 0,25 %, deux fois par jour.

En cas d'efficacité insuffisante, la concentration supérieure sera utilisée à raison d'une goutte de TIMOPTOL 0,50 %, deux fois par jour dans l'œil malade.

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

Chez une petite proportion de patients, une goutte 2 fois par jour de timolol 0,10 % dans l'œil malade peut être suffisante. 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.

L'ophtalmologiste pourra, s'il le juge nécessaire, associer TIMOPTOL 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 TIMOPTOL.

Toutefois, la normalisation de la tension oculaire par TIMOPTOL 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.

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

Substitution d'un traitement antérieur

Quand TIMOPTOL doit prendre le relais d'un autre collyre antiglaucomateux, ce collyre doit être arrêté à la fin d'une journée complète de traitement, et TIMOPTOL doit être administré le lendemain à la posologie d'une goutte à 0,25 % dans l'œil malade, deux fois par jour.

En cas d'efficacité insuffisante, passer au TIMOPTOL 0,50 % à raison d'une goutte dans l'œil malade, deux fois par jour.

Si TIMOPTOL 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 TIMOPTOL, 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.

Population pédiatrique

En raison de données limitées, le timolol peut être seulement recommandé pour une utilisation pendant une période transitoire, lors de glaucomes primaires congénital 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 nouveau-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

Afin de limiter les effets indésirables éventuels, une seule goutte doit être instillée lors de chaque administration.

L’absorption systémique des bêta-bloquants administrés localement peut être réduite par l’occlusion lacrymonasale et en gardant les yeux fermés aussi longtemps que possible (par exemple pendant 3 à 5 minutes) après l’instillation des gouttes.

Voir également les rubriques 4.4 et 5.2.

Durée du traitement

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

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 instillation oculaire :

- hypersensibilité à la substance active (maléate de timolol) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- pathologies associées à une hyperréactivité bronchique notamment asthme ou antécédents d’asthme et bronchopneumopathie chronique obstructive sévère,
- bradycardie sinusale, maladie du sinus (y compris bloc sino-auriculaire), bloc auriculo-ventriculaire du second ou du troisième degré non contrôlé par un pacemaker,
- insuffisance cardiaque confirmée, choc cardiogénique,
- angor de Prinzmetal,
- phéochromocytome non traité,
- hypotension.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Générales

Comme d’autres médicaments ophtalmiques à usage local, le maléate de timolol passe dans la circulation générale. Du fait de la présence d’un composant bêta-adrénergique, le timolol, des effets indésirables cardiovasculaires, pulmonaires et d’autres effets indésirables identiques à ceux observés avec les agents bloquants bêta-adrénergiques administrés par voie systémique, peuvent se produire. La fréquence de survenue des effets indésirables systémiques après administration par voie ophtalmique est plus faible qu’après administration par voie générale. Pour réduire l’absorption systémique, voir rubrique 4.2.

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.

Affections cardiaques

Chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires (par exemple, maladie coronarienne, angor de Prinzmetal et insuffisance cardiaque) ou d'hypotension, le traitement par bêta-bloquant doit être soigneusement évalué et un traitement avec d'autres principes actifs doit être envisagé. Chez ces patients, une surveillance doit être effectuée afin de rechercher des signes d'aggravation de ces pathologies ou des effets indésirables.

En raison de leur effet dromotrope négatif, les bêta-bloquants devront être prescrits avec prudence aux patients atteints d'un bloc auriculo-ventriculaire de premier degré.

Affections vasculaires

Les patients atteints de troubles circulatoires périphériques sévères (c'est-à-dire des formes sévères de la maladie ou du syndrome de Raynaud) doivent être traités avec prudence.

Affections respiratoires

Chez les patients asthmatiques, des manifestations respiratoires pouvant aller jusqu'au décès par bronchospasme ont été rapportées après administration de bêta-bloquants ophtalmiques.

TIMOPTOL doit être administré avec prudence chez les patients souffrant de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) légère à modérée et doit être administré seulement si le bénéfice semble supérieur au risque.

Hypoglycémie/diabète

Les bêta-bloquants doivent être administrés avec prudence chez les patients sujets à une hypoglycémie spontanée ou chez des patients présentant un diabète instable, dans la mesure où les bêta-bloquants sont susceptibles de masquer les signes et symptômes d'hypoglycémie aiguë.

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

Utilisation concomitante d'autres bêta-bloquants

L'effet sur la pression intra-oculaire ou les effets connus des bêta-bloquants systémiques peuvent être potentialisés lorsque le timolol est administré à des patients déjà traités par un bêta-bloquant systémique. La réponse de ces patients devra être étroitement surveillée. L'utilisation de 2 agents bêta-bloquants administrés par voie locale n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Chez les patients ayant un glaucome par fermeture de l'angle, 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. TIMOPTOL a peu ou pas d'effet sur la pupille. Lorsque TIMOPTOL est utilisé pour réduire la pression intra-oculaire élevée chez les patients ayant un glaucome par fermeture de l'angle, TIMOPTOL ne doit pas être utilisé seul et un myotique doit lui être associé.

Réactions allergiques/anaphylactiques

Les patients prenant des bêta-bloquants et ayant des antécédents d'atopie ou des antécédents de réactions anaphylactiques sévères à divers allergènes peuvent avoir des réactions plus intenses lors d'une provocation allergénique par contacts répétés avec ces allergènes et peuvent

ne pas répondre à la dose habituelle d'adrénaline utilisée pour traiter de telles réactions anaphylactiques.

Maladies cornéennes

Les bêta-bloquants ophtalmiques peuvent entraîner une sécheresse oculaire. Les patients souffrant de maladie cornéenne 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).

Utilisateurs 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 médicament contient un conservateur, le chlorure de benzalkonium, qui peut entrainer une irritation oculaire et est connu pour teinter les lentilles de contact souples. Par conséquent, TIMOPTOL ne doit pas être administré lors du port de lentilles de contact souples. Les lentilles doivent être enlevées avant l'instillation des gouttes et ne doivent pas être remises avant un délai minimum de 15 minutes après l'utilisation de TIMOPTOL.

Des kératopathies ponctuées et/ou des kératopathies ulcératives toxiques ont aussi été rapportées avec le chlorure de benzalkonium. Une surveillance étroite des patients est nécessaire en cas d'utilisation fréquente ou prolongée.

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

Les patients doivent être surveillés en cas d'utilisation prolongée.

Anesthésie chirurgicale

Les préparations ophtalmiques contenant des bêta-bloquants peuvent bloquer les effets des agents bêta-agonistes systémiques tels que l'adrénaline. Les anesthésistes doivent être informés lorsque le patient est traité par le timolol.

Si l'arrêt du traitement est jugé nécessaire, les médecins doivent effectuer une surveillance jusqu'à 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 peut être 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, des mesures appropriées devront être prises afin d'éviter une prédominance vagale ou d'autres complications.

L'anesthésiste devra utiliser avec précaution les dépresseurs myocardiques et les pertes sanguines devront être compensées.

Arrêt du traitement

L’arrêt du traitement par bêta-bloquants utilisés par voie générale chez les patients angineux peut entraîner des troubles du rythme graves, un infarctus du myocarde ou une mort subite.

La posologie sera diminuée progressivement.

Phéochromocytome

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

Psoriasis

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

Thyrotoxicose

Les bêta-bloquants sont capables d'en masquer certains signes, en particulier cardiovasculaires.

Sujets âgés, insuffisants rénaux et/ou hépatiques

Chez ces patients à risque et quand un collyre bêta-bloquant est administré avec un bêta-bloquant par voie générale, une adaptation posologique est souvent nécessaire.

Sportifs

L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité 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 spécifique d’interactions médicamenteuses n’a été réalisée avec le timolol.

Des cas de mydriase résultant de l’utilisation concomitante de collyre bêta-bloquant et d’adrénaline (épinéphrine) ont été rapportés occasionnellement.

Une potentialisation des effets systémiques bêta-bloquants (par exemple diminution de la fréquence cardiaque, dépression) a été rapportée lors de traitements associant les inhibiteurs du CYP2D6 (par exemple quinidine, fluoxétine, paroxétine) et le timolol.

Il y a un risque d’effets additifs, entraînant une hypotension et/ou une bradycardie marquée lorsqu’un collyre bêta-bloquant est administré de façon concomitante avec des inhibiteurs calciques par voie orale, des médicaments entraînant une diminution des catécholamines, des bêta-bloquants, des antiarythmiques (y compris l’amiodarone), des digitaliques, des

parasympathomimétiques, de la guanéthidine.

Associations déconseillées

+ Inhibiteurs calciques par voie orale (ex diltiazem, vérapamil) :

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 et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé ou en début de traitement.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ 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.

+ Propafénone :

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

Autres associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Antidiabétiques :

Les bêta-bloquants peuvent augmenter l'effet hypoglycémiant des antidiabétiques (ex glinides, gliptines, insulines, sulfamides hypoglycémiants).

+ Antihypertenseurs centraux :

Les bêta-bloquants par voie orale peuvent exacerber le rebond hypertensif qui peut suivre l'arrêt des antihypertenseurs centraux (ex clonidine).

Associations à prendre en compte

+ AINS :

Réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les anti-inflammatoires non stéroïdiens et rétention hydrosodée avec la phénylbutazone).

+ 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 le dipyridamole par voie injectable : majoration de l'effet antihypertenseur.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

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

Grossesse

Il n’existe pas de données pertinentes concernant l’utilisation des bêta-bloquants chez la femme enceinte.

Les bêta-bloquants ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue. Pour réduire l’absorption systémique, voir la rubrique 4.2.

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. De plus, 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. Si le bêta-bloquant est administré jusqu’à l’accouchement, le nouveau-né doit être surveillé attentivement pendant les premiers jours de sa 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

Il n’y a aucune donnée disponible concernant l’impact du timolol sur la fertilité.

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

Aucune étude sur l’aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été menée.

Cependant, il faut tenir compte de la possibilité de survenue d’effets indésirables tels que vision trouble, qui peuvent altérer l'aptitude de certains patients à conduire et/ou à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Comme les autres médicaments ophtalmiques administrés localement, le 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

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, pertes de mémoire.

Hallucination.

Affections du système nerveux

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

Affections oculaires

Signes et symptômes d'irritation oculaire (par exemple brûlures, picotements, démangeaisons, 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.

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.

Affections cardiaques

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

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Acouphènes.

Affections vasculaires

Hypotension, syndrome de Raynaud, refroidissement des mains et des pieds, aggravation d'une claudication intermittente existante.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Bronchospasme (surtout chez les patients présentant une maladie bronchospastique préexistante), dyspnée, toux, insuffisance respiratoire, essoufflement.

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, éruption cutanée.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Myalgie, lupus érythémateux disséminé, arthropathie.

Affections des organes de reproduction et du sein

Dysfonction sexuelle, diminution de la libido, impuissance, maladie de Lapeyronie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Asthénie/fatigue, soif.

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

Il y a eu des cas de surdosage accidentel avec TIMOPTOL se traduisant par des effets systémiques identiques à ceux observés avec les bêta-bloquants administrés par voie générale tels que étourdissements, céphalées, essoufflement, bradycardie, bronchospasme, et arrêt cardiaque (voir rubrique 4.8).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTIGLAUCOMATEUX, code ATC : S01ED01, BETA-BLOQUANT
(S : organes sensoriels).

Sur le plan général

Le timolol se caractérise par trois propriétés pharmacologiques :

- bêta-bloquant non cardiosélectif,
- absence de pouvoir agoniste partiel [ou 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 collyre 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 ;
- 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 ;

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

Population pédiatrique

Il y a très peu de données disponibles sur l'utilisation du 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

Dans une étude sur les concentrations plasmatiques du médicament chez six patients, l'exposition systémique au timolol fut déterminée après administration locale de TIMOPTOL 0,5 % deux fois par jour. Les concentrations plasmatiques moyennes après la prise du matin étaient de 0,46 ng/ml et de 0,35 ng/ml après la prise de l'après-midi.

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.

Chez les enfants, il convient de prendre en compte une concentration plasmatique plus élevée du fait d'un volume sanguin inférieur à celui des adultes. 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

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dodécahydraté, chlorure de benzalkonium (solution à 50 %), hydroxyde de sodium, eau purifiée.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

Avant ouverture du flacon : 3 ans.

Après ouverture du flacon, le médicament peut être conservé 28 jours maximum.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Le flacon de TIMOPTOL contient 3 ml ou 5 ml de solution. Deux types de flacons peuvent être commecialisés.

Flacon blanc translucide en polyéthylène basse densité muni d'un embout compte-goutte transparent et un bouchon blanc.

Flacon OCUMETER PLUS à usage ophtalmique constitué d'un flacon translucide en polyéthylène haute densité muni d'un embout compte-gouttes scellé, d'une face latérale dépressible permettant la libération des gouttes et d'un bouchon assemblé en deux parties. Le mécanisme d'action du bouchon dissocié permet la perforation du compte-gouttes scellé lors de la première utilisation, puis se verrouille pour ne faire plus qu'un pendant la période d'utilisation. L'inviolabilité est assurée par une languette de sécurité située sur l'étiquette du flacon.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Mode d'emploi

Les patients doivent être avertis qu'il faut éviter de mettre en contact l'extrémité du flacon et l'œil ou les parties avoisinantes.

Les patients doivent aussi être informés que les solutions ophtalmiques, incorrectement manipulées, peuvent être contaminées par des bactéries communes, connues pour entraîner des infections oculaires. L'usage de solutions contaminées peut provoquer des lésions oculaires graves, voire même une perte de la vision.

Instructions concernant la manipulation

Flacon de 5 ml :

Ne pas utiliser le flacon si la languette de sécurité en plastique n'est pas présente ou est endommagée. Lorsque vous ouvrez le flacon pour la première fois, déchirez la languette de sécurité en plastique.

Chaque fois que vous utilisez TIMOPTOL :

1. Lavez-vous les mains.
2. Ouvrez le flacon. Faites attention de ne pas toucher votre œil, la peau autour de votre œil ou vos doigts avec l'embout du flacon.
3. Inclinez la tête vers l'arrière et tenez le flacon à l'envers au-dessus de votre œil.
4. Tirez la paupière inférieure vers le bas et regardez vers le haut. Pressez doucement le flacon pour laisser tomber une goutte dans l'espace entre la paupière inférieure et l'œil.
5. Appuyez votre doigt dans le coin de votre œil, à côté du nez, ou fermez vos paupières pendant deux minutes. Cela aide à stopper la propagation du médicament dans le reste du corps.
6. Répétez les étapes 3 à 5 pour l'autre œil si votre médecin vous l'a prescrit.

7. **Remettez le bouchon et fermez soigneusement le flacon.**

Flacons OCUMETER PLUS de 3ml :

1. Avant d'utiliser ce collyre pour la première fois, assurez-vous que la languette de sécurité sur le devant du flacon n'est pas déchirée. Un espace entre le flacon et le bouchon est normal lorsque le flacon n'est pas ouvert.
2. Lavez-vous les mains et déchirez la languette de sécurité pour rompre l'inviolabilité.
3. Pour ouvrir le flacon, dévissez le bouchon en tournant comme indiqué par les flèches sur le dessus du bouchon. Ne tirez pas directement le bouchon vers le haut. En le faisant, vous empêcheriez votre flacon de fonctionner normalement.
4. Inclinez la tête vers l'arrière et tirez légèrement la paupière inférieure vers le bas pour pouvoir instiller les gouttes entre la paupière et l'œil.
5. Renversez le flacon en le tenant au niveau du poussoir avec le pouce ou l'index et pressez doucement jusqu'à ce qu'une seule goutte tombe dans l'œil comme indiqué par votre médecin. NE TOUCHEZ PAS L'ŒIL OU LA PAUPIERE AVEC L'EMBOUT DU FLACON.
6. Une compression du canal lacrymal ou une fermeture des paupières pendant 2 minutes réduit l'absorption systémique. Cela peut entraîner une diminution des effets secondaires systémiques et une augmentation de l'activité locale.
7. Après la première ouverture, si les gouttes s'écoulent difficilement, replacez le bouchon sur le flacon et vissez (NE VISSEZ PAS TROP FORT), puis retirez le bouchon en le dévissant dans l'autre sens comme indiqué par les flèches sur le dessus du bouchon.
8. Répétez les étapes 4 et 5 pour l'autre œil si votre médecin vous l'a prescrit.
9. Revissez le bouchon en tournant jusqu'à ce qu'il soit fermement en contact avec le flacon. Pour une fermeture correcte, la flèche située sur le côté gauche du bouchon doit être alignée avec la flèche située sur le côté gauche de l'étiquette du flacon. Ne vissez pas trop fort, cela pourrait endommager le flacon et le bouchon.
10. L'embout est conçu pour délivrer une seule goutte ; par conséquent, n'élargissez pas le trou de l'embout.
11. Lorsque vous n'arrivez plus à extraire de gouttes, il restera un peu de collyre dans le flacon. Cela ne doit pas vous inquiéter car une quantité supplémentaire de TIMOPTOL a été ajoutée pour vous permettre d'avoir le nombre suffisant de gouttes comme prescrit par votre médecin.

N'essayez pas d'extraire du flacon l'excès de collyre.

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

SANTEN OY
NIITTYHAANKATU 20
33720 TAMPERE
FINLANDE

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

- 34009 322 429 5 5 : 3 ml en flacon compte-gouttes OCUMETER PLUS (polyéthylène haute densité), boîte de 1.

- 34009 301 644 8 8: 5 ml en flacon compte-gouttes (polyéthylène basse densité), boîte de 1.

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