

Résumé des Caractéristiques du Produit

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

BETOPTIC 5 mg/ml, collyre en solution.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de solution contient 5 mg de bétaxolol base (équivalent à 5,6 mg de chlorhydrate de bétaxolol).
Excipient à effet notoire: ce médicament contient 0,1 mg de chlorure de benzalkonium par ml.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Collyre en solution.
Solution limpide, incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

BETOPTIC est indiqué chez les patients adultes souffrant de glaucome chronique à angle ouvert. Il peut être utilisé seul ou en association avec d'autres médicaments destinés à abaisser la pression intraoculaire.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes (personnes âgées comprises)

La dose habituelle est d'une goutte dans l'œil (les yeux) atteint(s), deux fois par jour.

Chez certains patients, la stabilisation de la baisse de la pression intraoculaire peut prendre quelques semaines. C'est pourquoi la pression intraoculaire doit être mesurée au cours du premier mois du traitement. Ensuite, la fréquence de mesure sera déterminée par le médecin. En raison des variations de la pression intraoculaire chez certains patients, il est conseillé de mesurer la pression intraoculaire à différents intervalles pendant la journée, afin de vérifier si deux applications par jour permettent d'obtenir une réaction satisfaisante.

En cas de contrôle insuffisant de la pression intraoculaire du patient avec ce dosage, un traitement par d'autres médicaments abaissant la pression intraoculaire (dont la pilocarpine, d'autres myotiques, l'adrénaline ou des inhibiteurs d'anhydrase carbonique administrés par voie générale) peut être commencé simultanément.

Le traitement doit être individualisé pour un contrôle optimal du glaucome chez chaque patient.

Pour qu'un patient passe d'un médicament anti-glaucomeux à un traitement par BETOPTIC collyre, il convient d'abord de poursuivre le traitement initial et d'y ajouter une goutte de BETOPTIC collyre, deux fois par jour. Le jour suivant, le traitement initial sera totalement interrompu et seulement le traitement par le collyre BETOPTIC sera poursuivi.

Lorsqu'un patient passera d'un traitement par différents médicaments anti-glaucomeux administrés simultanément à un traitement par BETOPTIC collyre, le traitement doit être adapté à son cas spécifique. Les ajustements doivent s'effectuer avec un seul médicament à la fois et à des intervalles d'au moins une semaine. Une approche conseillée consiste à continuer d'administrer les produits utilisés et d'y ajouter

Résumé des Caractéristiques du Produit

simultanément une goutte de BETOPTIC deux fois par jour. Ensuite, le jour suivant, l'administration de l'un des autres produits sera interrompue.

L'administration des autres médicaments anti-glaucomeux sera ensuite réduite ou interrompue en fonction de la réaction du patient au traitement. Cette décision est laissée à l'appréciation de l'ophtalmologue.

Population pédiatrique

En raison des données limitées, l'utilisation de bétaxolol ne peut être recommandée que pendant une période transitoire, en cas de glaucome primaire congénital ou juvénile, lors de la prise d'une décision concernant une intervention chirurgicale et en cas d'échec d'une intervention chirurgicale dans l'attente de nouvelles options.

Le médecin doit évaluer avec la plus grande attention les risques et les bénéfices lorsqu'un traitement médical par le bétaxolol est envisagé chez des patients pédiatriques. Avant d'utiliser du bétaxolol, il convient de procéder à une anamnèse pédiatrique et à un examen détaillés pour déterminer la présence d'anomalies systémiques.

Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.1 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. Si le bénéfice escompté l'emporte sur le risque, il est conseillé 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 jusqu'à un maximum de 2 gouttes par jour dans l'œil (les yeux) atteint(s) doit être envisagée. Dans le cas de deux administrations par jour, il est préférable de respecter un intervalle de 12 heures entre les administrations.

De plus, les patients, et en particulier les nouveau-nés, doivent être surveillés de très près pendant 1 à 2 heures après la première instillation au cabinet médical/à l'hôpital et les effets indésirables oculaires et systémiques doivent être étroitement surveillés jusqu'à ce que l'intervention chirurgicale ait lieu.

Durée du traitement :

Utilisation temporaire chez les patients pédiatriques (voir aussi rubrique 4.2 « Population pédiatrique »).

Mode d'administration

Avant d'utiliser le médicament, retirer la bague de sécurité si elle est détachée après que le capuchon a été ôté.

L'absorption systémique du médicament peut être réduite par occlusion nasolacrurale ou par fermeture des paupières pendant 2 minutes. Dans ce cas, une diminution des effets systémiques du produit et une augmentation de l'activité locale peuvent être observées.

Si plusieurs médicaments ophtalmiques topiques sont utilisés, ils doivent être appliqués à intervalles d'au moins 5 minutes. Les pommades ophtalmiques doivent être appliquées en dernier lieu.

Utilisation en cas de troubles des fonctions hépatiques et rénales

La sécurité et l'efficacité du collyre BETOPTIC n'ont pas été établies chez des patients atteints de troubles des fonctions hépatiques et rénales.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Maladies respiratoires réactives, y compris asthme bronchial grave ou antécédents d'asthme bronchial grave, maladies pulmonaires obstructives chroniques graves.
- Patients souffrant de bradycardie sinusale, du syndrome du sinus malade, d'un bloc sino-atrial, d'un bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou du troisième degré non traité par un stimulateur cardiaque, d'insuffisance cardiaque manifeste, d'un choc cardiogénique.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Résumé des Caractéristiques du Produit

Recommandations générales

- Utiliser exclusivement dans les yeux. Ne pas injecter ni avaler.
- Comme les autres médicaments administrés dans les yeux par voie topique, le bétaxolol est absorbé par voie systémique. Étant donné la nature du composant bêta-adrénergique, le bétaxolol, on peut observer les mêmes effets indésirables cardiovasculaires, pulmonaires et autres qu'avec des bêtabloquants administrés par voie systémique. Après administration par voie topique dans les yeux, l'incidence d'effets indésirables systémiques est moins fréquente qu'après administration systémique. Pour réduire l'absorption systémique, voir rubrique 4.2 « Posologie et mode d'administration ».
- Les mesures suivantes sont, après administration du collyre, utiles pour diminuer la résorption systémique:
 -
 - garder la paupière fermée pendant 2 minutes.
 - comprimer le canal lacrymal avec le doigt pendant 2 minutes.

Affections cardiaques

- La prudence s'impose chez les patients présentant des insuffisances cardiaques non contrôlées. Lors de la mise en place d'un traitement par le bétaxolol, les patients présentant des antécédents de maladie cardiaque grave doivent être étroitement surveillés afin de détecter d'éventuels signes d'insuffisance cardiaque. Il convient de stopper le traitement par BETOPTIC dès les premiers signes d'insuffisance cardiaque.
- Chez les patients souffrant d'affections cardio-vasculaires (p. ex. maladies coronariennes, angor de Prinzmetal ou insuffisance cardiaque) et d'hypotension, il convient d'évaluer de façon critique un traitement par bêtabloquants et d'envisager un traitement par d'autres substances actives. Les patients souffrant d'une maladie cardio-vasculaire doivent être suivis afin de détecter une éventuelle aggravation de ces affections et d'éventuels effets indésirables.
- Étant donné leur effet négatif sur le temps de conduction, la prudence s'impose en cas d'administration de bêtabloquants à des patients souffrant d'un bloc cardiaque du premier degré.

Affections cardiovasculaires

- Étant donné l'influence éventuelle des bêtabloquants sur la pression artérielle et le rythme cardiaque (p.ex. hypotension, bradycardie), la prudence s'impose chez les patients présentant une insuffisance cérébrovasculaire, un phéochromocytome non traité ou une acidose métabolique, car les bloqueurs bêta-adrénergiques peuvent avoir un effet négatif sur de telles affections. En cas d'apparition de signes ou de symptômes indiquant une diminution de la circulation sanguine dans le cerveau, il convient d'envisager un traitement alternatif.
- La prudence s'impose lors du traitement de patients présentant des troubles graves de circulation périphérique (c'est-à-dire des formes graves de la maladie de Raynaud ou du syndrome de Raynaud).

Hypoglycémie/diabète sucré

- Il convient d'administrer avec prudence des bêtabloquants à des patients pouvant développer une hypoglycémie spontanée ou souffrant de diabète labile, car les bêtabloquants peuvent masquer les signes et les symptômes d'hypoglycémie aiguë.

Thyréotoxicose

- Les patients atteints de thyrotoxicose ou risquant de développer une thyrotoxicose doivent être étroitement surveillés pendant le traitement ophtalmologique par le bétaxolol, car les bêtabloquants peuvent masquer certains signes (p.ex. la tachycardie) et symptômes de l'hyperthyroïdie et l'arrêt soudain de ces médicaments peut accélérer l'apparition d'une crise thyrotoxique.

Affections respiratoires

Résumé des Caractéristiques du Produit

- La prudence s'impose lors du traitement de patients glaucomateux souffrant d'une insuffisance pulmonaire. Des crises d'asthme et des dyspnées ont été rapportées pendant un traitement au bétaxolol.
- Des réactions respiratoires y compris des décès consécutifs à un bronchospasme ont été rapportées chez des patients asthmatiques après l'administration de certains bêtabloquants dans les yeux.
- La prudence s'impose lors du traitement de patients présentant un asthme bronchique léger à modéré, des antécédents d'asthme bronchique léger à modéré ou une maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) légère à modérée.
- Bien qu'un nouveau traitement de certains de ces patients par bétaxolol ophtalmique n'ait pas exercé d'influence négative sur les résultats des examens de la fonction pulmonaire, on ne peut pas exclure les risques d'effets pulmonaires indésirables chez les patients sensibles aux bêtabloquants. Chez les patients souffrant d'asthme symptomatique ou mal contrôlé ou de maladies obstructives des voies respiratoires, il convient de prendre en compte le risque de provoquer des bronchospasmes. Des mesures de prévention appropriées doivent être prises, lesquelles consistent par exemple à envisager des traitements glaucomateux alternatifs.

Affections cornéennes

- Les bêtabloquants utilisés pour les yeux peuvent provoquer une sécheresse oculaire. La prudence s'impose dans le traitement de patients souffrant d'une affection de la cornée.

Faiblesse musculaire

- Il a été signalé que les inhibiteurs de récepteurs bêta-adrénergiques intensifient la faiblesse musculaire avec certains symptômes de myasthénie (p.ex. diplopie, ptosis, faiblesse générale).

Anesthésie chirurgicale

- Les préparations ophtalmologiques bêtabloquantes peuvent bloquer les effets bêta-agonistes systémiques de substances comme l'adrénaline. L'anesthésiste doit être informé que le patient prend du bétaxolol.
- Avant toute anesthésie générale, il doit être envisagé de réduire progressivement le traitement par bloqueurs bêta-adrénergiques des récepteurs, vu la capacité réduite du cœur à réagir aux stimuli réflexes sympathiques bêta-adrénergiques.

Réactions anaphylactiques

- Au cours d'un traitement par bêtabloquants, les patients ayant des antécédents d'atopie, ou ayant des antécédents de réaction anaphylactique sévère à divers allergènes peuvent présenter de plus fortes réactions à l'exposition répétée à ces allergènes et être insensibles à la posologie habituelle d'adrénaline utilisée afin de traiter les réactions anaphylactiques.

Décollement de la choroïde

- Des décollements de la choroïde ont été rapportés après des chirurgies filtrantes en cas d'administration de médicaments entraînant une diminution de la sécrétion d'humeur aqueuse (comme par ex. le timolol, l'acétazolamide).

Autres agents bêtabloquants

- Le bétaxolol peut avoir une interaction avec d'autres médicaments. L'effet sur la pression intraoculaire ou les effets connus du bêta-blocage systémique peuvent être potentialisés lorsque le bétaxolol est administré à des patients recevant déjà un agent bêtabloquant systémique. La réponse de ces patients doit être étroitement surveillée. L'utilisation de deux agents bloquants bêta-adrénergiques topiques est déconseillée (voir rubrique 4.5 « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).

Affections oculaires

- Lorsque BETOPTIC est utilisé pour diminuer la pression intraoculaire élevée en cas de glaucome à angle fermé, il convient d'administrer simultanément – et pas seul – un agent myotique. Chez les patients atteints d'un glaucome à angle fermé, le traitement a pour objectif immédiat d'ouvrir à

Résumé des Caractéristiques du Produit

nouveau l'angle par constriction de la pupille à l'aide d'un myotique. Le bétaxolol n'exerce que peu ou pas d'effet sur la pupille.

Population pédiatrique

- Les solutions de bétaxolol 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.
- Le bétaxolol doit être utilisé avec une extrême précaution chez les nouveau-nés, les nourrissons et les jeunes enfants.

Lentilles de contact

- Ce médicament contient 0,1 mg de chlorure de benzalkonium par ml. Le chlorure de benzalkonium peut être absorbé par les lentilles de contact souples et changer leur couleur. Les patients doivent retirer les lentilles de contact avant application et attendre au moins 15 minutes avant de les remettre. Le chlorure de benzalkonium peut également provoquer une irritation des yeux, surtout si vous souffrez du syndrome de l'oeil sec ou de troubles de la cornée (couche transparente à l'avant de l'oeil).

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

- Aucune étude d'interaction spécifique du bétaxolol avec d'autres médicaments n'a été réalisée.
- Toute interaction associée à des bêtabloquants administrés par voie systémique peut, en principe, apparaître en cas d'utilisation d'un collyre à base de bêtabloquants.
- Il existe un risque d'effets additifs pouvant donner lieu à l'apparition d'hypotension et/ou de bradycardie prononcée lorsqu'un collyre au bétaxolol est administré en association avec l'administration orale d'antagonistes du calcium oraux, de bêtabloquants, d'agents antiarythmiques (y compris l'amiodarone), de glycosides de digitale, de parasympathomimétiques, de guanéthidine (voir rubrique 4.4). L'administration orale de bloqueurs bêta-adrénergiques abaisse le débit cardiaque chez les sujets sains ainsi que chez les sujets cardiaques. Chez les patients souffrant d'un affaiblissement grave de la fonction myocardique, les antagonistes des récepteurs bêta-adrénergiques peuvent inhiber l'effet stimulant sympathique nécessaire à une fonction cardiaque adéquate.
- Les bêtabloquants peuvent réduire la réponse à l'adrénaline utilisée pour traiter les réactions anaphylactiques. La prudence est de rigueur chez les patients ayant des antécédents d'atopie ou d'anaphylaxie.
- L'administration simultanée de bêtabloquants ophtalmiques contenant de la digitale peuvent avoir des effets additifs pouvant entraîner un allongement du temps de conduction auriculo-ventriculaire. Une observation attentive est recommandée en cas d'administration d'un inhibiteur de récepteurs bêta-adrénergiques à des patients qui prennent des médicaments réduisant le taux des catécholamines, comme la réserpine, en raison du risque d'effet additif et d'apparition d'hypotension et/ou de bradycardie pouvant provoquer des étourdissements, des syncopes ou de l'hypotension posturale.
- En cas d'utilisation associée à celle de myotiques topiques et/ou d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique administrés par voie systémique, l'effet de diminution de la PIO de collyre au bétaxolol peut être additif. Chez les patients atteints d'un glaucome à angle fermé, le traitement a pour objectif immédiat de rouvrir l'angle par constriction de la pupille à l'aide d'un myotique. Le bétaxolol n'exerce que peu ou pas d'effet sur la pupille. C'est pourquoi, il convient d'utiliser le collyre au bétaxolol en association avec un myotique pour diminuer la pression intraoculaire, en cas de glaucome à angle fermé (voir rubrique 4.4).
- Les bêtabloquants ophtalmiques et les composés phénothiaziniques peuvent avoir un effet additif hypotenseur résultant de l'inhibition mutuelle du métabolisme.

Résumé des Caractéristiques du Produit

- Les bêtabloquants peuvent renforcer l'effet hypoglycémique des médicaments antidiabétiques. Les bêtabloquants peuvent masquer les signes et les symptômes d'hypoglycémie (voir « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).
- Comme pour tout autre médicament contre le glaucome, une certaine diminution de la réponse à BETOPTIC collyre a été observée chez certains patients après un traitement de longue durée. Cependant, dans une étude à long terme, au cours de laquelle 250 patients ont été suivis pendant 3 ans, aucune différence significative n'a été observée pour la moyenne des pressions intraoculaires après la stabilisation initiale.
- Des cas peu fréquents de mydriase ont été rapportés à la suite d'utilisation simultanée de bêtabloquants pour les yeux et d'adrénaline (épinéphrine).
- Les préparations ophtalmiques à effet bêtabloquant peuvent inhiber les effets systémiques bêta-agonistes de l'adrénaline, par exemple (voir rubrique 4.4).
- Les bloquants bêta-adrénergiques oraux peuvent renforcer l'effet de rebond de l'hypertension qui peut se présenter lors de l'arrêt de l'administration de la clonidine. Lorsque les deux substances sont utilisées simultanément, la prise des bloquants bêta-adrénergiques doit être interrompue quelques jours avant l'arrêt progressif du traitement par la clonidine. Lorsque le traitement par les bloquants bêta-adrénergiques remplace celui par la clonidine, il convient de le débiter quelques jours après l'arrêt du traitement par la clonidine.
- Si plusieurs préparations ophtalmiques doivent être administrées, il faut attendre au moins 5 minutes entre deux applications. Les pommades pour les yeux doivent être utilisées en dernier.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données adéquates sur l'utilisation du bétaxolol chez la femme enceinte. Les études épidémiologiques n'ont révélé aucune malformation, mais elles montrent un risque de retard de croissance intra-utérine lorsque les bêtabloquants sont administrés par voie orale. De plus, des signes et des symptômes d'un effet bêtabloquant (comme par ex. bradycardie, hypotension, détresse respiratoire et hypoglycémie) ont été observés chez le nouveau-né lorsque des bêtabloquants ont été administrés jusqu'à l'accouchement.

Les études avec du bétaxolol chez des rats et des lapins ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Le bétaxolol ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'en cas de réelle nécessité. Pour réduire l'absorption systémique, voir rubrique 4.2 « Posologie et mode d'administration ». Si BETOPTIC est administré jusqu'à l'accouchement, le nouveau-né doit être surveillé attentivement pendant les premiers jours de vie.

Allaitement

Les bêtabloquants sont excrétés dans le lait maternel et peuvent provoquer de graves effets indésirables chez les nourrissons. Toutefois, aux doses thérapeutiques du collyre de bétaxolol, il est peu probable que les quantités présentes dans le lait maternel soient suffisantes pour produire des symptômes cliniques d'un effet bêtabloquant chez le nourrisson. Pour réduire l'absorption systémique, voir rubrique 4.2 « Posologie et mode d'administration ».

On ne sait pas si le bétaxolol est excrété dans le lait maternel après administration oculaire topique. L'existence d'un risque pour le nourrisson ne peut être exclue.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec du bétaxolol en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée sur les effets du collyre BETOPTIC sur la fertilité chez l'être humain. Les études chez des rats ont montré des effets sur la fertilité après administration par voie orale à des doses orales de 32 mg/kg/jour et 256 mg/kg/jour (voir rubrique 5.3).

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

Le collyre BETOPTIC n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Comme avec tous les collyres, une vision temporairement floue ou d'autres troubles de la vision peuvent influencer sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Si la vue est floue en cas d'utilisation, le patient doit attendre jusqu'à ce que sa vue redevienne claire avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Dans les études cliniques, l'effet indésirable le plus fréquemment associé à l'utilisation du collyre au bétaxolol était une sensation de gêne oculaire. Cet effet indésirable est survenu chez 12,0 % des patients.

Résumé des effets indésirables sous forme de tableau

Comme d'autres médicaments administrés dans les yeux par voie topique, le bétaxolol est absorbé dans la circulation sanguine systémique. Cela peut produire des effets indésirables analogues à ceux des bêtabloquants systémiques. L'incidence d'effets indésirables systémiques en cas d'administration par voie topique est moins élevée qu'en cas d'administration systémique. Les effets indésirables rapportés comprennent des réactions qui sont observées avec la catégorie de bêtabloquants utilisés pour les yeux.

Les effets indésirables ci-dessous sont classés en utilisant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), ou fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante. Les effets indésirables ont été déterminés lors d'études cliniques et signalés de façon spontanée après la commercialisation.

Classes de systèmes ou organes	Terme préférentiel MedDRA
Affections du système immunitaire	<i>Fréquence indéterminée</i> : hypersensibilité, réactions allergiques systémiques telles que angio-œdème, urticaire, éruptions locales et généralisées, prurit, réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	<i>Fréquence indéterminée</i> : hypoglycémie
Affections psychiatriques	<i>Rare</i> : anxiété <i>Fréquence indéterminée</i> : insomnie, dépression, cauchemars, pertes de mémoire
Affections du système nerveux	<i>Fréquent</i> : céphalées <i>Rare</i> : syncope <i>Fréquence indéterminée</i> : étourdissements, accident vasculaire cérébral, ischémie cérébrale, augmentation des signes et symptômes de la myasthénie grave, paresthésie
Affections oculaires	<i>Très fréquent</i> : sensation de gêne dans l'œil <i>Fréquent</i> : vision brouillée, larmoiements <i>Peu fréquent</i> : kératite ponctuée, kératite, conjonctivite, blépharite, diminution de l'acuité visuelle, photophobie, douleur oculaire, sécheresse oculaire, asthénopie, blépharospasme, prurit oculaire, sécrétion oculaire, bord des paupières squameux, ophtalmie, irritation de l'œil (par exemple, sensation de brûlure, sensation de picotements, démangeaisons, larmoiements, rougeur), affection de la conjonctive,

Résumé des Caractéristiques du Produit

	œdème conjonctif, hyperémie oculaire <i>Rare</i> : cataracte, affection réfractive <i>Fréquence indéterminée</i> : érythème de la paupière, 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, érosion cornéenne, ptosis, diplopie
Affections cardiaques	<i>Peu fréquent</i> : bradycardie, tachycardie <i>Fréquence indéterminée</i> : arythmie, douleur thoracique, palpitations, œdème, décompensation cardiaque congestive (congestion), bloc auriculo-ventriculaire, arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque
Affections vasculaires	<i>Rare</i> : hypotension <i>Fréquence indéterminée</i> : syndrome de Raynaud, mains et pieds froids
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	<i>Peu fréquent</i> : asthme, dyspnée, rhinite <i>Rare</i> : toux, rhinorrhée <i>Fréquence indéterminée</i> : bronchospasmes (surtout chez les patients souffrant d'une affection bronchospastique préexistante)
Affections gastro-intestinales	<i>Peu fréquent</i> : nausées <i>Rare</i> : dysgeusie <i>Fréquence indéterminée</i> : dyspepsie, diarrhée, sécheresse buccale, douleurs abdominales, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<i>Rare</i> : dermatite, éruption cutanée <i>Fréquence indéterminée</i> : œdème périorbitaire, alopecie, éruption psoriasiforme ou aggravation d'un psoriasis
Affections musculo-squelettiques et systémiques	<i>Fréquence indéterminée</i> : myalgie
Affections des organes de reproduction et du sein	<i>Rare</i> : baisse de la libido <i>Fréquence indéterminée</i> : dysfonction sexuelle
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<i>Fréquence indéterminée</i> : asthénie, fatigue

Description des effets indésirables sélectionnés

Comme les bloqueurs bêta-adrénergiques administrés par voie topique peuvent être absorbés de façon systémique, il peut se produire en cas d'administration topique des effets indésirables rencontrés lors de l'administration systémique de bloqueurs bêta 1-adrénergiques. Ces effets peuvent être : bradycardie, ralentissement de la conduction AV (auriculo-ventriculaire) ou augmentation d'un bloc AV existant, hypotension, insuffisance cardiaque, extrémités froides et cyanotiques, phénomène de Raynaud, paresthésie des extrémités, aggravation de claudication intermittente existante, fatigue, céphalées, baisse d'acuité visuelle, hallucinations, psychoses, confusion, impuissance, étourdissements, troubles du sommeil, dépression, cauchemars, problèmes gastro-intestinaux, nausées, vomissements, diarrhée, bronchospasmes chez des patients souffrant d'asthme bronchial grave et ayant des antécédents asthmatiques, affections cutanées, principalement éruptions et sécheresse oculaire. Les bêtabloquants peuvent masquer les symptômes de la thyrotoxicose ou de l'hypoglycémie.

Population pédiatrique

La sécurité et la diminution de la pression intraoculaire en cas d'utilisation de BETOPTIC 0,25% chez des enfants a été montrée dans une étude de 3 mois en double aveugle, contrôlée par un traitement actif, effectuée dans plusieurs centres. Le profil des effets indésirables de BETOPTIC 0,25% était comparable à celui observé chez des patients adultes.

Résumé des Caractéristiques du Produit

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:

Belgique: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, www.afmps.be, Division Vigilance : Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé, Site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

En cas de surdosage oculaire, il faut rincer l'œil (les yeux) avec de l'eau ou avec une solution saline normale (de chlorure de sodium à 0,9%).

Les signes et les symptômes de surdosage les plus fréquents après administration systémique de bêtabloquants sont la bradycardie, l'hypotension, les bronchospasmes et l'insuffisance cardiaque aiguë. Dans ce cas, le traitement doit être stoppé et un traitement symptomatique de soutien adapté doit être institué.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments antiglaucomateux et myotiques, bêtabloquants,
code ATC : S 01 ED 02.

Mécanisme d'action

Le chlorhydrate de bétaxolol est un bêtabloquant cardio-sélectif des récepteurs bêta-adrénergiques. Il n'exerce pas d'effet anesthésique local (effet de stabilisation de la membrane) ni d'activité sympathicomimétique intrinsèque.

L'administration orale de bloquants bêta-adrénergiques diminue le débit cardiaque chez les sujets sains ainsi que chez les sujets cardiaques. Chez les patients souffrant d'un affaiblissement grave de la fonction myocardique, les antagonistes des récepteurs bêta-adrénergiques peuvent inhiber l'effet stimulant sympathique nécessaire à une fonction cardiaque adéquate.

Une lésion de l'extrémité du nerf optique et une perte de l'acuité visuelle sont le résultat d'une élévation continue de la pression intraoculaire et d'une faible perfusion oculaire. BETOPTIC collyre, à 0,5 % de bétaxolol, réduit aussi bien la pression intraoculaire élevée que normale, accompagnée ou non de glaucome. Le mécanisme d'action de cette réduction de la pression intraoculaire semble être une baisse de production de l'humeur aqueuse, comme montré par tomographie et fluorophotométrie.

L'action de BETOPTIC collyre apparaît généralement dans les 30 minutes et atteint un maximum d'intensité deux heures après son administration topique.

Une seule dose provoque pendant 12 heures une baisse de la pression intraoculaire. Des observations cliniques sur des patients glaucomateux traités par le collyre BETOPTIC durant 3 ans ont montré que la baisse de la pression intraoculaire se maintenait bien.

Des études cliniques ont montrées que, contrairement aux autres bêtabloquants, BETOPTIC collyre exerce très peu d'effet sur les fonctions pulmonaires et cardiovasculaires.

Le collyre bétaxolol (1 goutte dans chaque œil) a été comparé au timolol et à un placebo dans une étude croisée randomisée et aveugle, regroupant des patients atteints d'une maladie réactionnelle des voies

Résumé des Caractéristiques du Produit

respiratoires. Le chlorhydrate de bétaxolol n'exerce aucun effet significatif sur la fonction pulmonaire mesurée par le Volume Expiratoire Maximal Seconde (VEMS), la Capacité Vitale Forcée (CVF) et le rapport de ces deux facteurs (VEMS/CVF). En outre, l'effet de l'isoprotérénol, un bêta-stimulant administré à la fin de l'étude, n'a pas été inhibé par le collyre au bétaxolol. En revanche, le collyre Timolol a diminué les fonctions pulmonaires de manière significative.

VEMS – Modifications en pourcentages par rapport à la valeur de base

	Bétaxolol 1,0%^a	Timolol 0,5%	Placebo
Valeur de base	1,6	1,4	1,4
60 minutes	2,3	-25,7*	5,8
120 minutes	1,6	-27,4*	7,5
240 minutes	-6,4	-26,9*	6,9
Isoprotérénol ^b	36,1	-12,4*	42,8

Schoene R.B. et al., Am. J. Ophthal., 97: 86, 1984.

a. Deux fois la concentration clinique.

b. Inhalé à 240 minutes ; mesuré à 270 minutes.

* Timolol statistiquement différent du bétaxolol et du placebo ($p < 0,05$).

Aucune évidence de blocage bêta-adrénergique cardiovasculaire n'a été observée pendant une épreuve à l'effort avec le chlorhydrate de bétaxolol au cours d'une étude croisée en double aveugle chez des sujets normaux, pendant laquelle les effets du collyre au bétaxolol, du collyre au timolol et d'un placebo sur la pression artérielle et le pouls cardiaque ont été comparés. La pression artérielle moyenne n'a été modifiée par aucun des traitements ; cependant, le collyre au timolol a provoqué une diminution significative du rythme cardiaque moyen.

Pouls cardiaque moyen

Test à l'effort de Bruce Minutes	Bétaxolol 1%^a	Timolol 0,5%	Placebo
0	79,2	79,3	81,2
2	130,2	126,0	130,4
4	133,4	128,0*	134,3
6	136,4	129,2*	137,9
8	139,8	131,8*	139,4
10	140,8	131,8*	141,3

J.M. Atkins et al., Am. J. Ophthal. 99: 173-175, Feb., 1985

a. Deux fois la concentration clinique.

* Valeurs moyennes du pouls significativement plus faibles pour le timolol que pour le bétaxolol ou le placebo ($p < 0,05$).

L'effet du collyre au bétaxolol en tant qu'agent neuroprotecteur a été montré dans des études *in vivo* et *in vitro* dans la rétine de lapins, des cultures corticales de rats et des cultures rétinienne de poussins.

Effets pharmacodynamiques

Résumé des Caractéristiques du Produit

Le caractère polaire du bétaxolol collyre peut provoquer des irritations oculaires visibles. Dans la présente formule, les molécules sont fixées par des liaisons ioniques à la résine amberlite. Lors de l'instillation, ces molécules sont échangées avec les ions sodium contenus dans le film lacrymal. Cet échange nécessite plusieurs minutes, ce qui améliore le confort oculaire.

L'effet vasodilatateur périphérique du bétaxolol collyre a été montré dans une étude *in vivo* sur des chiens, tandis que l'effet vasodilatateur du bétaxolol collyre en suspension et son effet bloquant le calcium ont été montrés dans diverses études *in vivo* utilisant des vaisseaux non oculaires et oculaires de modèles de rat, de cochon d'Inde, de lapin, de chien, de porc et de bœuf. Le bétaxolol collyre provoque une constriction locale des artérioles ciliaires chez le lapin (qui diminue dans les 50 jours suivant l'administration).

Le bétaxolol collyre peut être absorbé au niveau systémique, ce qui peut entraîner les mêmes effets indésirables que le médicament pris par voie orale. Les agents bloquants bêta-adrénergiques oraux réduisent le débit cardiaque chez les volontaires sains et les patients atteints d'affections cardiaques.

Efficacité et sécurité cliniques

Les études cliniques ont montré que BETOPTIC collyre permettait d'obtenir une diminution de 25 % de la pression intraoculaire. Dans des essais basés sur 22 mmHg comme index généralement accepté pour le contrôle de la pression intraoculaire BETOPTIC collyre s'est montré effective dans plus de 94 % des cas étudiés, dont 73 % avaient été traités seulement par un bêtabloquant. Dans des études contrôlées en double aveugle, l'amplitude et la durée de l'effet hypotenseur oculaire du collyre BETOPTIC et du collyre timolol se sont montrées cliniquement équivalentes.

Le collyre au bétaxolol a également été utilisé avec succès chez des patients glaucomateux ayant subi une trabéculoplastie au laser et nécessitant un traitement hypotenseur oculaire supplémentaire de longue durée.

BETOPTIC collyre ne provoque ni myosis, ni spasme d'accommodation, souvent observés avec des agents miotiques. Les troubles de la vue et la cécité nocturne qui sont souvent associés au traitement myotique standard ne se produisent pas avec BETOPTIC collyre.

Dès lors, les patients souffrant d'opacité lenticulaire centrale ne ressentent donc pas les altérations de la vue provoquées par la contraction de la pupille. Comme avec tout médicament ophtalmologique, des troubles de la vision de nature passagère peuvent apparaître après l'instillation.

Population pédiatrique

Il n'existe que peu de données disponibles sur l'utilisation du bétaxolol 0,25% sur de jeunes patients pendant une durée de traitement allant jusqu'à 12 semaines. La publication d'une étude clinique limitée, randomisée, en double aveugle, effectuée sur 105 enfants (n=34 pour le bétaxolol) d'âge compris entre 12 jours et 5 ans montre jusqu'à un certain point que le bétaxolol est efficace pour un traitement de courte durée du glaucome congénital primaire et du glaucome juvénile primaire (voir rubrique 4.2 et 4.4).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale ou i.v., les concentrations plasmatiques du bétaxolol diminuent avec une demi-vie terminale de 15 à 16 heures. La disponibilité biologique orale se situe à environ 80 %. Après une dose orale de 20 mg, la concentration plasmatique maximale moyenne atteint 46 ng/ml après 4 heures. Les taux plasmatiques du médicament augmentent de manière proportionnelle à la dose pendant la hausse. Après administration oculaire topique d'une solution de bétaxolol à 0,5 % à des volontaires normaux pendant une semaine, la concentration plasmatique maximale du médicament était d'environ 1 ng/ml ou moins à l'équilibre.

Distribution

Résumé des Caractéristiques du Produit

Après administration de plusieurs doses oculaires topiques à des lapins pigmentés, la plus haute exposition oculaire a été observée dans l'humeur aqueuse, l'iris/le corps ciliaire et la rétine avec des concentrations maximales moyennes de respectivement 776, 32 500 et 18 ng/g à l'équilibre. L'exposition dans la rétine et d'autres tissus postérieurs semblait résulter de l'absorption locale ainsi que de la redistribution depuis la circulation systémique. Les taux plasmatiques du médicament étaient faibles (3 ng/ml ou moins).

Biotransformation

Chez l'homme, le bétaxolol est essentiellement métabolisé en deux dérivés acide carboxylique: le premier est formé par élimination du groupe cyclopropylméthyle et hydroxylation du carbone terminal résiduel, suivi de l'oxydation de cet alcool (24 % de la dose), l'autre est formé par oxydation du carbone en alpha dans la partie isopropylamine, avec élimination de cette dernière (35 % de la dose). Le métabolisme de phase II du bétaxolol et de ses métabolites par des réactions de conjugaison est négligeable.

Élimination

Le bétaxolol est essentiellement éliminé dans les urines (80-90 % de la dose), 16 % de la dose étant le médicament original, le reste étant les deux métabolites primaires, ainsi qu'une petite quantité de métabolites moins importants.

Population pédiatrique

Après administration locale dans les yeux, le bétaxolol est absorbé et atteint la circulation systémique. Chez les adultes ayant reçu une dose de 40 µl d'une solution de bétaxolol à 0,5%, il a été observé une concentration plasmatique maximale moyenne de $0,1 \pm 0,8$ ng/ml.

En raison du plus faible volume de distribution chez les enfants par rapport aux adultes, il faut tenir compte de valeurs sanguines plus élevées chez les enfants. Étant donné que le bétaxolol est principalement éliminé par métabolisation et que les nouveau-nés ont un système métabolique enzymatique immature, cela peut aboutir à une élimination plus lente et à des valeurs sanguines plus élevées, faisant augmenter la possibilité d'effets indésirables.

Insuffisance hépatique, insuffisance rénale et personnes âgées

Aucune étude pharmacocinétique n'a été menée pour l'évaluation de BETOPTIC, collyre, en solution et en suspension chez les patients insuffisants hépatiques, insuffisants rénaux et les personnes âgées. Étant donné que le bétaxolol est éliminé par métabolisme et excrétion, des taux plasmatiques plus élevés de bétaxolol sont possibles chez les patients insuffisants hépatiques ou rénaux.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques pour le bétaxolol issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Dans les études non cliniques portant sur la toxicité pour la reproduction, des effets n'ont été observés qu'à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme, et ont peu de signification clinique.

Dans les études portant sur la toxicité pour la reproduction après administration par voie orale, RS- (±) - bétaxolol et S - (-) - bétaxolol ne se sont pas avérés tératogènes chez le rat et le lapin. Toutefois, dans les études portant sur le développement embryo-fœtal chez le rat, une mortalité embryonnaire a été observée à la dose toxique pour la mère, à savoir 400 mg/kg/jour. Dans les études portant sur le développement embryo-fœtal chez le lapin, une toxicité embryo-fœtale, des pertes post-implantation et des avortements ont été observés à la dose de 12 mg/kg/jour. Le lapin a été l'espèce la plus sensible, et la dose sans effet nocif observé (No Observable Adverse Effect Level - NOAEL) pour la toxicité sur le développement de S - (-) - bétaxolol a été considérée comme étant de 4 mg/kg/jour.

Résumé des Caractéristiques du Produit

Une toxicité pour la mère et pour le développement F1 a été observée après administration par voie orale de 150 mg/kg/jour de bétaxolol (tant S - bétaxolol que RS - bétaxolol). Il n'y a pas eu d'effets nocifs pour la mère ni de toxicité pour le développement à la dose de 50 mg/kg/jour.

Une étude portant sur la fertilité chez le rat a mis en évidence des anomalies chez les groupes ayant reçu des doses moyennes et élevées par voie orale (32 et 256 mg/kg/jour). Les anomalies observées (diminution du nombre de fœtus vivants par portée, pertes post-implantation, mortalité néonatale et diminution du poids moyen par portée) ont atteint la signification statistique dans les groupes recevant des doses élevées. Le développement de la progéniture survivante était normal.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de benzalkonium

Chlorure de sodium

Édétate disodique

Acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium (pour réguler le pH)

Eau purifiée

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

Jeter le médicament quatre semaines après la première ouverture.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver le flacon compte-gouttes dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière. Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon compte-gouttes de 5 ml.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

Novartis Pharma NV
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE133077
LU: 2006028398
• 0013088: 1 flacon

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

Date de première autorisation : le 28 février 1985.
Date de dernier renouvellement : le 25 avril 2005.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

03/2025
Date d'approbation : 03/2025