

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Timo-COMOD 0,5 % collyre en solution

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de solution de Timo-COMOD 0,5 % collyre contient du maléate de timolol 6,84 mg (correspondant à 5,0 mg de timolol).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Collyre en solution

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Timo-COMOD 0,5 % collyre est utilisé pour réduire la pression intraoculaire dans les cas suivants :

- hypertension oculaire
- glaucome chronique à angle ouvert

4.2 Posologie et mode d'administration

Voie ophtalmique.

Normalement, le traitement débute par une goutte de solution de timolol à 0,25% dans l'œil ou les yeux atteint(s) deux fois par jour. Si la réponse est insuffisante, on peut augmenter la dose à une goutte de solution de timolol à 0,5% dans l'œil ou les yeux atteint(s) deux fois par jour.

Timo-COMOD 0,5 % collyre en solution est instillé dans le sac conjonctival.

Si nécessaire, on peut associer au Timo-COMOD 0,5 % collyre des myotiques, de l'adrénaline ou des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (administrés par voie générale).

Comme chez certains patients la diminution de la pression due au Timo-COMOD 0,5 % collyre peut nécessiter quelques semaines avant d'être stabilisée, l'évaluation du traitement comportera une mesure de la pression intra-oculaire après environ 4 semaines de traitement au Timo-COMOD 0,5 % collyre.

Si la pression intra-oculaire se maintient à un niveau satisfaisant, de nombreux patients peuvent être traités par une administration quotidienne unique.

L'usage du Timo-COMOD 0,5 % collyre n'est pas recommandé chez les prématurés et les nouveau-nés.

Substitution d'un traitement antérieur :

Quand Timo-COMOD 0,5 % collyre doit prendre le relais d'un autre collyre bêta-bloquant, ce collyre doit être arrêté à la fin d'une journée complète de traitement, et Timo-COMOD 0,5 % collyre doit être administré le lendemain comme indiqué ci-dessus.

Quand Timo-COMOD 0,5 % collyre doit prendre le relais d'un traitement antiglaucomeux unique par un collyre autre qu'un bêta-bloquant, poursuivre le traitement antérieur et y ajouter une goutte de solution de timolol à 0,25% dans l'œil ou les yeux atteint(s), deux fois par jour. Le jour suivant, arrêter l'agent antiglaucomeux utilisé précédemment et continuer le traitement avec Timo-COMOD 0,5% collyre comme indiqué ci-dessus.

Population pédiatrique :

En raison de données limitées, Timolol ne peut être recommandé que pour une utilisation dans le glaucome congénital primaire et le glaucome juvénile primaire pendant une durée temporaire, tant qu'aucune décision n'a été prise quant à une solution chirurgicale et en cas d'échec de chirurgie, en attendant d'autres options.

Posologie :

Les cliniciens doivent soigneusement évaluer le rapport bénéfice/risque avant d'envisager un traitement par Timolol chez les patients pédiatriques. Avant d'instaurer un traitement par Timolol, les antécédents pédiatriques détaillés doivent être examinés et un examen pratiqué afin de déterminer la présence d'anomalies systémiques.

Aucune recommandation posologique spécifique ne peut être émise car les données cliniques existantes sont limitées (voir également rubrique 5.1).

Toutefois, si les bénéfices sont supérieurs aux risques, il est recommandé d'utiliser la concentration en agent actif la plus faible possible, une fois par jour. Si la PIO ne peut pas être suffisamment contrôlée, une augmentation posologique progressive jusqu'à deux gouttes par jour par œil affecté doit être envisagée. En cas d'application deux fois par jour, un intervalle de 12 heures entre les deux applications est recommandé.

En outre, les patients, en particulier les nourrissons, doivent faire l'objet d'une observation vigilante après l'administration de la première dose pendant une à deux heures au cabinet, et bénéficier d'un suivi attentif d'éventuels effets indésirables oculaires et systémiques, jusqu'à l'intervention chirurgicale.

En cas d'utilisation pédiatrique, la concentration de 0,1 % en agent actif devrait suffire.

Mode d'administration :

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

L'absorption systémique du médicament est limitée par occlusion nasolacrurale ou par fermeture des paupières pendant 2 minutes. Ainsi, l'apparition d'effets systémiques peut être limitée et l'activité locale renforcée.

Voir également les rubriques 4.4 et 5.2.

Durée du traitement :

Pour un traitement transitoire dans la population pédiatrique (voir également rubrique 4.2 «Population pédiatrique»).

4.3 Contre-indications

- Timo-COMOD 0,5 % collyre est contre-indiqué chez les patients atteints de :
 - hypersensibilité au principe actif, le timolol, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 et/ou à d'autres agents bêta-bloquants
 - affections réactives respiratoires, dont l'asthme bronchique, antécédents d'asthme bronchique ou affection pulmonaire obstructive chronique sévère
 - bradycardie sinusale, bloc sino-auriculaire, maladie du sinus, bloc auriculo-ventriculaire de second ou troisième degré, qui n'a pas été traité avec un stimulateur cardiaque, insuffisance cardiaque déclarée ou collapsus cardiaque
 - troubles circulatoires périphériques graves (maladie de Raynaud) et désordres périphériques
 - angor de Prinzmetal
 - phéochromocytome non traité
 - hypotension
 - dystrophie de la cornée
 - rhinite allergique grave et hyperréactivité des bronches
- association à la floctafénine (voir section 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction)
- association au sultopride (voir section 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'usage du Timo-COMOD 0,5 % collyre n'est pas recommandé chez les prématurés et les nouveau-nés en raison des effets possibles sur le système nerveux central.

En raison des dosages beaucoup plus élevés - basés sur le poids corporel - chez les nouveau-nés et les enfants, il existe un risque accru d'effets indésirables systémiques. Quelques cas d'apnée ont d'ailleurs été signalés chez les nouveau-nés, pouvant être due à l'immaturation de ces patients. C'est pourquoi un diagnostic précis s'impose chez l'enfant; les patients doivent être observés attentivement afin de détecter tout signe de blocage systémique des β -récepteurs.

La pression intra-oculaire et la cornée doivent être vérifiées à intervalles réguliers, comme indiqué chez tous les patients sous traitement antiglaucomeux.

Le maléate de timolol en collyre n'a pas été étudié chez des patients porteurs de verres de contact faits de matériaux autres que le polyméthacrylate.

Timo-COMOD 0,5 % collyre peut provoquer des troubles de la vision même après l'application de doses normales et une utilisation adéquate. Cela peut influencer par la suite le temps de réaction lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines.

Comme c'est le cas pour d'autres médicaments appliqués dans l'œil, le maléate de timolol est résorbé par voie systémique. Le composant bêta-adrénergique, le maléate de timolol, peut produire le même type d'effets indésirables cardiovasculaires, pulmonaires ou autres que ceux qui apparaissent lors de l'utilisation de médicaments systémiques bêta-bloquants. L'incidence des réactions systémiques est plus faible en cas d'administration oculaire qu'en cas d'une administration systémique. Afin de réduire l'absorption systémique, voir la rubrique 4.2.

Affections cardiaques

Chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires (comme les maladies coronaires, l'angor de Prinzmetal et l'insuffisance cardiaque) ou d'hypotension, un traitement par bêta-bloquants doit toujours être accompagné d'un examen critique et un traitement avec d'autres agents actifs doit être considéré.

Les patients atteints de maladies cardiovasculaires devraient toujours être attentifs aux signes d'aggravation de cette maladie ou à d'autres effets indésirables.

Vu l'effet négatif sur la conduction cardiaque, les bêta-bloquants doivent être utilisés avec une grande prudence chez les patients atteints de bloc de premier degré de la conduction cardiaque.

Des complications cardiaques, parmi lesquelles de rares cas de décès associés à une décompensation cardiaque, ont été rapportées après administration de maléate de timolol.

L'insuffisance cardiaque doit être adéquatement contrôlée avant d'instaurer un traitement au Timo-COMOD 0,5 % collyre.

En cas d'anamnèse de maladie cardiaque sévère, on surveillera l'apparition éventuelle de signes d'insuffisance cardiaque et on contrôlera la fréquence du pouls.

Les agents bêta-bloquants peuvent masquer certains symptômes de l'hyperthyroïdisme, comme, par exemple, la tachycardie.

Le médicament doit être utilisé avec précaution chez les patients souffrant d'acidose métabolique ou d'une faible tension artérielle.

Affections vasculaires

Les patients souffrant de troubles circulatoires périphériques (comme des formes sévères de la maladie ou le syndrome de Raynaud) doivent être traités avec précaution.

Les bêta-bloquants peuvent accroître le risque de sursaut d'hypertension.

Affections respiratoires

Des réactions respiratoires, y compris la mort due à un bronchospasme chez des patients asthmatiques, ont été rapportées consécutivement à l'administration de bêta-bloquants dans l'œil.

Timo-COMOD 0,5% doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints de maladies pulmonaires chroniques obstructives (BPCO) légères à modérées et uniquement lorsque les avantages potentiels l'emportent sur les risques potentiels.

Hypoglycémie/diabète

Les bêta-bloquants doivent être utilisés avec précaution chez les patients souffrant d'hypoglycémie spontanée ou de diabète labile, étant donné que les bêta-bloquants peuvent masquer les symptômes d'hypoglycémie aiguë.

Les patients diabétiques doivent renforcer l'auto-contrôle de leur glycémie au début du traitement. Les signes et symptômes de l'hypoglycémie, particulièrement la tachycardie, les palpitations et la transpiration, peuvent être masqués.

Affections oculaires

L'utilisation de bêta-bloquants dans l'œil peut provoquer une sécheresse des yeux. Les patients atteints d'affections cornéennes doivent être traités avec prudence.

Autres agents bêta-bloquants

L'effet sur la pression intraoculaire ou les effets systémiques connus de maléate de timolol peuvent être potentialisés lorsqu'il est utilisé par des patients déjà traités par d'autres bêtabloquants par voie systémique. Ces patients doivent être étroitement surveillés. L'utilisation simultanée de deux bêta-bloquants à usage local n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Réactions anaphylactiques

Lorsqu'ils prennent des bêta-bloquants, les patients ayant des antécédents d'atopie ou de réaction anaphylactique sévère à des allergènes variés pourraient être plus réactifs lors d'un contact répété avec de tels allergènes.

De tels patients pourraient être insensibles aux doses usuelles d'adrénaline utilisées pour traiter les réactions anaphylactiques. Timo-COMOD 0,5 % collyre peut aussi évoquer une tachyphylaxie.

Décollement de la cornée

Un décollement de la cornée après chirurgie filtrante a été rapporté après une thérapie par le timolol.

Anesthésie chirurgicale

Les préparations ophtalmiques de bêta-bloquants peuvent bloquer les effets systémiques bêta-agonistes d'entre autres l'adrénaline. L'anesthésiste doit en être averti si le patient utilise le maléate de timolol.

En cas de glaucome à angle fermé, l'objectif immédiat du traitement est la réouverture de l'angle. Ceci nécessite la contraction de la pupille par un myotique. Le maléate de timolol n'a pas ou guère d'effet sur la pupille. Dans le cas où Timo-COMOD 0,5 % collyre est utilisé pour réduire la pression intraoculaire élevée dans le glaucome à angle fermé, il ne sera utilisé qu'en association avec un myotique et jamais seul.

Les patients suspectés de développer une thyrotoxicose doivent être gardés en observation attentive afin d'éviter tout manque brutal d'agents bêta-bloquants qui pourrait entraîner une crise thyroïdienne. Bien que la concentration de timolol dans le plasma après l'application de Timo-COMOD 0,5 % collyre soit plus faible qu'après l'administration de timolol par voie systémique, le produit ne doit, en règle générale, pas être utilisé en combinaison avec de l'amiodarone, des antagonistes du calcium (bepridil, verapamil, diltiazem) ou avec des bêta-bloquants (voir section 4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

L'administration concomitante d'inhibiteurs de la monoamine-oxydase doit être évitée.

Utilisation chez l'enfant :

Les solutions de Timolol doivent, de manière générale, être utilisées avec précaution chez les jeunes patients atteints de glaucome (voir également rubrique 5.2).

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

En raison de la possibilité d'apnée et de respiration de Cheyne-Stokes, le médicament ne doit être utilisé qu'avec une extrême précaution chez les nourrissons, les bébés et les jeunes enfants. Un moniteur d'apnée portable peut également être utile pour les nouveau-nés sous Timolol.

Utilisation après ouverture :

Timo-COMOD 0,5 % collyre doit être utilisé dans les 3 mois qui suivent la première ouverture du flacon.

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

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

1. Autres collyres

Si un traitement concomitant avec un autre collyre est employé, les administrations doivent être espacées d'au moins 5 minutes et le gel oculaire doit être appliqué en dernier.

Une mydriase provoquée par l'utilisation simultanée de bêta-bloquants avec adrénaline (épinéphrine) a été rapportée occasionnellement.

2. Autres médicaments

Il peut y avoir des effets additifs provoquant une hypotension et/ou une bradycardie marquée en cas d'utilisation concomitante par voie orale d'inhibiteurs calciques, de bêta-bloquants, d'anti-arythmiques (y compris l'amiodarone), de glycosides digitaliques, de parasymphomimétiques ou la guanéthidine avec des solutions ophtalmiques contenant des bêta-bloquants.

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

Une potentialisation des effets systémiques des bêta-bloquants (par exemple, diminution du rythme cardiaque, dépression) a été rapportée pendant le traitement combiné de maléate de timolol avec des inhibiteurs du CYP2D6 (comme la quinidine, la fluoxétine, la paroxétine).

Associations contre-indiquées

Floctafénine

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

Sultopride

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe.

Associations déconseillées

Amiodarone

La suppression des mécanismes sympathiques compensateurs peut entraîner des troubles de la contractilité du myocarde, de l'automatisme et de la conduction.

Antagonistes du calcium

Bradyarythmie (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-atriale et atrio-ventriculaire, et insuffisance cardiaque (synergie des effets).

1.3.1 SPC, Labelling and Package leaflet

La nature de tout effet cardiovasculaire indésirable tend à dépendre du type de bloqueur de canal calcique utilisé. Les dérivés de la dihydropyridine, tels que la nifédipine, peuvent provoquer de l'hypotension, tandis que le verapamil ou le diltiazem ont tendance à causer des désordres de la conduction atrio-ventriculaire ou une défaillance du ventricule gauche lorsqu'ils sont utilisés avec des bêta-bloquants.

Bêta-bloquants oraux

Lorsque Timo-COMOD 0,5 % collyre est administré à des patients recevant un agent bêta-bloquant oral, la diminution de la pression intraoculaire ainsi que les effets du bêta-blocage systémique peuvent être intensifiés. La réaction de ces patients doit être observée avec soin.

Associations nécessitant des précautions d'emploi

Médicaments d'appauvrissement en catécholamine (par ex. réserpine)

Une observation poussée des patients est aussi recommandée lorsqu'un bêta-bloquant est administré à des patients recevant un médicament réducteur de catécholamine comme la réserpine, en raison des effets possibles supplémentaires et de la production d'hypotension et/ou de bradycardie marquée qui peut produire vertiges, syncope ou hypotension posturale.

Glucosides de la digitale

L'utilisation concomitante de glucosides de la digitale et de bêta-bloquants peut ralentir la conduction atrio-ventriculaire.

Médicaments anti-arythmiques de classe I

Les médicaments anti-arythmiques de classe I (par ex. disopyramide, quinidine, lidocaïne i.v.) et l'amiodarone, peuvent avoir un effet de potentialisation sur la conduction auriculaire et ainsi induire un effet inotrope négatif.

Anesthésiques volatils halogénés

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

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

Une potentialisation des effets bêta-bloquants systémiques des collyres et une augmentation des niveaux de bêta-bloquants dans le plasma ont été observées en cas d'association de collyres bêta-bloquants avec de la quinidine. Ces effets sont probablement dus à l'inhibition du métabolisme des bêta-bloquants par la quinidine (du timolol). La cimétidine peut également augmenter la concentration en timolol du plasma.

Clonidine et autres antihypertenseurs centraux (méthyldopa, moxonidine)

Une observation accrue du patient est recommandée. Afin d'éviter tout sursaut d'hypertension, éviter l'arrêt brutal des médicaments.

Insuline, sulfamides hypoglycémiants

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

La plupart des bêta-bloquants non cardio sélectifs augmentent l'incidence et la sévérité de l'hypoglycémie.

Prévenir le patient et renforcer, surtout au début du traitement, l'auto surveillance sanguine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données concernant l'utilisation du maléate de timolol chez la femme enceinte sont insuffisantes. Le maléate de timolol ne devrait pas être utilisé pendant la grossesse sauf si nécessaire. Pour réduire l'absorption systémique, voir la rubrique 4.2.

Des études épidémiologiques n'ont pas démontré des malformations fœtales, mais indiquent un risque de retard de croissance intra-utérin lorsque les bêta-bloquants sont administrés par voie orale. Des symptômes de blocage des récepteurs bêta-adrénergiques (p.ex. bradycardie, hypotension, dyspnée et hypoglycémie) ont été observés chez le nouveau-né en cas d'utilisation de bêta-bloquant par la mère jusqu'à l'accouchement. En cas de traitement par Timo-COMOD 0,5% jusqu'à l'accouchement, une surveillance attentive du nouveau-né pendant les premiers jours de vie est recommandée.

En clinique, aucun effet tératogène n'a été rapporté à ce jour et les données expérimentales ne montrent pas d'effet tératogène. Les bêta-bloquants réduisent la perfusion placentaire, ce qui peut entraîner la mort du fœtus ou un accouchement prématuré.

Par la réduction des réactions cardiovasculaires de compensation, une insuffisance cardiaque peut survenir, nécessitant une hospitalisation en soins intensifs, tout en évitant les solutés de remplissage (risque d'OAP).

Allaitement

Les bêta-bloquants sont excrétés dans le lait humain. Cependant, aux doses thérapeutiques du maléate de timolol en collyre il est peu probable que des quantités suffisantes pour provoquer chez l'enfant des symptômes cliniques de blocage des récepteurs bêta-adrénergiques soient présentes dans le lait maternel. Pour réduire l'absorption systémique, voir la rubrique 4.2.

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

Aucune étude sur l'effet de ce médicament sur l'aptitude à conduire n'a été menée.

Suite à l'instillation de Timo-COMOD 0,5 % collyre, des troubles de la vision possibles peuvent diminuer l'habileté à conduire un véhicule ou à utiliser une machine.

A noter : certains inconvénients visuels peuvent occasionnellement apparaître, en particulier des changements de réfraction, une diplopie, une ptose, de fréquents moments de vision atténuée et floue ainsi que parfois des vertiges ou de la fatigue.

4.8 Effets indésirables

Comme avec d'autres médicaments ophtalmiques topiques, le maléate de timolol peut être absorbé par la circulation systémique. Ceci peut provoquer des effets indésirables similaires à ceux observés avec les bêta-bloquants systémiques. L'incidence des effets indésirables systémiques suite à l'administration topique ophtalmique est inférieure à celle observée en cas d'administration systémique. Les effets indésirables indiqués comprennent des réactions qui sont également observées au sein de la classe des bêta-bloquants ophtalmiques.

Affections du système immunitaire :

Lupus érythémateux systémique, réactions allergiques systémiques, incluant : angio-oedème, urticaire, éruption cutanée localisée et généralisée, prurit, réaction anaphylactique.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Hypoglycémie.

Affections psychiatriques :

Insomnie, dépression, cauchemars, troubles de la mémoire, hallucination.

Affections du système nerveux :

Syncope, accident vasculaire cérébral, ischémie cérébrale, augmentation des signes et symptômes de myasthénie, étourdissement, paresthésie et céphalées.

Affections oculaires :

1.3.1 SPC, Labelling and Package leaflet

Signes et symptômes d'irritation oculaire (p. ex. brûlure, picotements, démangeaisons, larmoiement, rougeur), blépharite, kératite, vision floue et décollement choroïdien après une chirurgie filtrante (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi), diminution de la sensibilité de la cornée, sécheresse oculaire, ptosis induit par une érosion cornéenne, 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, douleur thoracique, palpitations, oedème, arythmie, insuffisance cardiaque congestive, bloc auriculo-ventriculaire, arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque.

Affections vasculaires :

Hypotension, phénomène de Raynaud, mains et pieds froids.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Bronchospasme (principalement chez les patients présentant une maladie bronchospastique préexistante), dyspnée, toux.

Affections gastro-intestinales :

Dysgueusie, nausées, dyspepsie, diarrhée, bouche sèche, douleur abdominale, vomissements.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Alopécie, éruption cutanée psoriasiforme ou exacerbation du psoriasis, éruption cutanée.

Affections musculo-squelettiques et systémiques :

Myalgies.

Affections des organes de reproduction et du sein :

Dysfonction sexuelle, baisse de la libido.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Asthénie/fatigue.

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.

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 :

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

Symptômes d'intoxication :

1.3.1 SPC, Labelling and Package leaflet

Le traitement local aux bêta-bloquants au niveau de l'œil peut provoquer des effets indésirables systémiques graves chez les patients prédisposés. Le principe actif aboutit dans le système circulatoire par absorption par la conjonctive et les membranes muqueuses du nez et du conduit lacrymal.

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

Traitement de l'intoxication :

En plus des mesures générales, il y a lieu de contrôler les fonctions vitales et de les corriger si nécessaire en soins intensifs. Les mesures thérapeutiques suivantes seront considérées :

- 1) Administration de charbon actif : en cas d'ingestion. Des études ont montré que le timolol ne peut pas être éliminé par hémodialyse.
- 2) Bradycardie symptomatique : administrer du sulfate d'atropine par voie intraveineuse à raison de 0,25 à 2 mg de manière à induire un blocage vagal. Si la bradycardie persiste, du chlorhydrate d'isoprotérénol intraveineux sera administré avec prudence. Dans les cas réfractaires on peut envisager l'usage d'un pacemaker cardiaque transveineux.
- 3) Bloc A-V (2ème et 3ème degré) : administrer du chlorhydrate d'isoprotérénol ou utiliser un pacemaker cardiaque transveineux.
- 4) Hypotension : administrer un vasopresseur sympathomimétique tel que la dopamine, la dobutamine ou la noradrénaline. Dans les cas réfractaires, l'administration de chlorhydrate de glucagon s'est révélée utile.
- 5) Décompensation cardiaque aiguë : le traitement conventionnel à base de digitaliques, diurétiques et oxygène sera immédiatement instauré. Dans les cas réfractaires une administration d'aminophylline intraveineuse est recommandée. Cette administration peut être suivie, si nécessaire, par l'administration de chlorhydrate de glucagon qui s'est révélée utile.
- 6) Bronchospasme : utiliser du chlorhydrate d'isoprénaline. On peut envisager en plus l'administration d'aminophylline.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTIGLAUCOMATEUX ET MYOTIQUES, code ATC : S01ED01.

Propriétés pharmacologiques

Le maléate de timolol est un agent qui bloque les récepteurs β -adrénergiques. En solution ophtalmique, il réduit la pression intra-oculaire élevée ou normale, qu'elle soit ou non associée à un glaucome.

C'est un agent β -bloquant non sélectif dépourvu d'activité sympathomimétique intrinsèque significative, d'activité dépressive directe sur le myocarde, ou de propriété anesthésiante locale (effet stabilisant sur la membrane).

L'action du maléate de timolol s'installe rapidement, environ 20 minutes après une instillation dans l'œil. La réduction de la pression intra-oculaire atteint son maximum en une ou deux heures et persiste de façon significative pendant environ 24 heures; ce qui permet de contrôler la pression intra-oculaire pendant le sommeil. Le mode d'action exact du maléate de timolol dans la réduction de la pression intra-oculaire n'est pas clairement établi.

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

Contrairement aux myotiques, le maléate de timolol réduit la pression intra-oculaire en n'ayant pas ou peu d'effet sur le diamètre pupillaire et l'accommodation. C'est pourquoi des modifications de l'acuité visuelle dues à une augmentation de l'accommodation sont peu fréquentes. On n'observe pas de vision trouble ou affaiblie, ni d'héméralopie, comme c'est le cas avec les myotiques.

1.3.1 SPC, Labelling and Package leaflet

En outre, on évite aux patients qui ont une cataracte l'incapacité de voir autour des opacités lenticulaires, ce qui se produit lorsque la pupille est contractée par un myotique. Lors du remplacement d'un myotique par le maléate de timolol, une mesure de la réfraction peut être nécessaire lorsque les effets du myotique ont cessé.

Comme avec d'autres agents anti-glaucomeux, une diminution de la réponse au maléate de timolol pourrait apparaître après un traitement prolongé. Toutefois, il a été rapporté, dans une étude clinique à long terme, au cours de laquelle 164 patients avaient été suivis pendant au moins trois ans, qu'aucune différence significative de la pression intra-oculaire moyenne n'était observée après la stabilisation initiale; ce qui indique que l'effet de diminution de pression intra-oculaire du maléate de timolol est bien maintenu.

Population pédiatrique :

On ne dispose que de très peu de données sur l'utilisation de Timolol (0,25 %, 0,5 % deux fois une goutte par jour) dans la population pédiatrique pendant une durée de traitement allant jusqu'à 12 semaines. Une petite étude clinique publiée, randomisée et menée en double aveugle sur 105 enfants (n=71 sous Timolol) âgés de 12 jours à 5 ans apporte la preuve, dans une certaine mesure, que Timolol est efficace en traitement à court terme dans l'indication *glaucome congénital primaire et glaucome juvénile primaire*.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Population pédiatrique :

Comme cela a déjà été confirmé par les données de l'adulte, 80 % de chaque goutte passe dans le système nasolacrymal, où elle peut être rapidement absorbée dans la circulation générale, via la muqueuse nasale, la conjonctive, le canal lacrymo-nasal, l'oropharynx et l'intestin, ou la peau suite au larmolement.

Le volume sanguin étant plus faible chez l'enfant que chez l'adulte, la concentration dans la circulation sera plus forte et cela doit être pris en considération. En outre, les nouveau-nés ont des voies enzymatiques métaboliques immatures et cela peut entraîner une augmentation de la demi-vie d'élimination et provoquer des événements indésirables.

Des données limitées indiquent que les concentrations plasmatiques de Timolol chez les enfants après administration de 0,25 % dépassent fortement celles des adultes après administration de 0,5 %, en particulier chez les bébés; cela pourrait augmenter le risque d'effets indésirables tels que le bronchospasme et la bradycardie.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Dihydrogénophosphate monosodique dihydrate, hydrogénophosphate disodique dodécahydrate, eau pour injections.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

Timo-COMOD 0,5 % collyre ne peut être utilisé au-delà de la date de péremption (imprimée sur l'emballage extérieur).

En cas de conservation adéquate, Timo-COMOD 0,5 % collyre doit être utilisé dans les 3 mois qui suivent la première ouverture.

6.4 Précautions particulières de conservation

Timo-COMOD 0,5 % collyre doit être conservé à une température ne dépassant pas 25 °C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon COMOD contenant 10 ml de solution ophtalmique.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Sans objet.

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

URSAPHARM Benelux B.V.,
Steenovenweg 5, 5708 HN Helmond, Pays-Bas
Tel : +31-492-472 473
Fax : +31-492-472 673
E-mail : info@ursapharm.be

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE208607
LU : 2008079851
• 0322763, 10 ml

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

Date de première autorisation : 24.01.2000
Date de dernier renouvellement : 24.01.2005

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

03/2024

Date d'approbation du texte : 07/2024