



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

16 septembre 2015

TIMOCOMOD 0,25 POUR CENT, collyre en solution

1 flacon de 5 ml (CIP : 34009 354 698 1 6)

TIMOCOMOD 0,50 POUR CENT, collyre en solution

1 flacon de 5 ml (CIP : 34009 354 699 8 4)

Laboratoires DELBERT

DCI	timolol
Code ATC (2014)	S01ED01 (Antiglaucomateux)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Hypertonie intraoculaire Glaucome à angle ouvert »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	06/01/1997 (procédure nationale) <u>Rectificatifs d'AMM :</u> 05/08/2014 : Transfert d'AMM d'URSAPHARM à DELBERT 10/12/2014 : harmonisation du RCP en ce qui concerne les effets indésirables systémiques après une administration ophtalmologique de bêta-bloquant.	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classement ATC	S S01 S01E S01ED S01ED01	Organes sensoriels Médicaments ophtalmologiques Agents antiglaucomateux et myotiques Agents beta-bloquants timolol

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 28 janvier 2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 11 novembre 2011, la Commission a considéré que le SMR de TIMOCOMOD restait important dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Hypertonie intraoculaire
Glaucome à angle ouvert »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

A l'appui de sa demande de renouvellement d'inscription, le laboratoire a fourni une étude de phase III randomisée en double aveugle (Chabi et al., 2012¹) qui a évalué l'efficacité de tafluprost (analogue de prostaglandine) sans conservateur *versus* timolol sans conservateur chez 643 patients ayant un glaucome ou une hypertension oculaire. Cette étude a démontré la non infériorité de tafluprost par rapport à timolol en termes de réduction de la pression intraoculaire après 12 semaines de traitement.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01/08/2008 au 31/07/2011). Ces données de pharmacovigilance internationales n'ont pas mis en évidence de nouveau signal de tolérance.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (cf tableau en Annexe) notamment concernant les rubriques suivantes :

- « effets indésirables »
- « mises et garde et précautions d'emploi » :

Par ailleurs, l'ensemble des RCP des spécialités à base de bêta-bloquant a été harmonisé en ce qui concerne les effets indésirables systémiques après une administration ophtalmologique de bêta-bloquant.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Hiver 2014), TIMOCOMOD a fait l'objet de 582 prescriptions.

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur le glaucome chronique à angle ouvert et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte².

Il convient de souligner que les conservateurs présents dans les collyres multidoses peuvent induire, du fait d'une administration chronique, des effets indésirables inflammatoires conjonctivaux et une toxicité de la surface oculaire. Actuellement, peu de collyres antiglaucomateux sans conservateur sont disponibles. Dans sa recommandation de 2009, rappelée par l'*European Glaucoma Society* (2014)², l'EMA conclut à la nécessité de développer des préparations

¹ Chabi A, Varma R, Tsai JC. Randomized clinical trial of the Efficacy and Safety of Preservative-free Tafluprost and Timolol in patients with open-angle glaucoma or ocular Hypertension. American Journal of Ophthalmology 2012. 153 (6) 1187-119

² European Glaucoma Society. Guide pour les glaucomes (2014)

ophtalmiques sans conservateur en particulier pour les patients intolérants aux conservateurs, la population pédiatrique et les traitements à long terme.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 11 novembre 2011, la place de TIMOCOMOD dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 11 novembre 2011 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▀ Le glaucome et l'hypertonie intraoculaire sont des pathologies sévères pouvant entraîner la cécité.
- ▀ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif des complications de la maladie.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▀ Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques.
- ▀ Ce médicament est un traitement de première intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TIMOCOMOD reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▀ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▀ **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

RCP en date du 23/07/2008	RCP en date du 17/06/2014
4.2. Posologie et mode d'administration Voie locale. EN INSTILLATION OCULAIRE. Il est recommandé de débiter le traitement par l'instillation dans l'œil malade d'une goutte de TIMOCOMOD 0,25 % deux fois par jour. En cas d'efficacité insuffisante, la concentration supérieure sera utilisée à raison d'une goutte de TIMOCOMOD 0,50 %, deux fois par jour dans l'œil malade. Chez une petite proportion de patients, une goutte 2 fois par jour de timolol 0,10 % en collyre 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 TIMOCOMOD 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 TIMOCOMOD. Toutefois, la normalisation de la tension oculaire par TIMOCOMOD 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 TIMOCOMOD peut s'avérer suffisante, en particulier lorsque la pression intraoculaire a été maintenue à des niveaux satisfaisants. <u>Substitution d'un traitement antérieur</u> Quand TIMOCOMOD doit prendre le relais d'un autre collyre anti-glaucomateux, ce collyre doit être arrêté à la fin d'une journée complète de traitement, et TIMOCOMOD doit être administré le lendemain à la posologie d'une goutte à 0,25 % dans l'œil	4.2. Posologie et mode d'administration Voie locale. EN INSTILLATION OCULAIRE. Il est recommandé de débiter le traitement par l'instillation dans l'œil malade d'une goutte de TIMOCOMOD 0,25 % deux fois par jour. En cas d'efficacité insuffisante, la concentration supérieure sera utilisée à raison d'une goutte de TIMOCOMOD 0,50 %, deux fois par jour dans l'œil malade. Chez une petite proportion de patients, une goutte 2 fois par jour de timolol 0,10 % en collyre 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 TIMOCOMOD 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 TIMOCOMOD. Toutefois, la normalisation de la tension oculaire par TIMOCOMOD 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 TIMOCOMOD peut s'avérer suffisante, en particulier lorsque la pression intraoculaire a été maintenue à des niveaux satisfaisants. 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. <u>Substitution d'un traitement antérieur</u> Quand TIMOCOMOD doit prendre le relais d'un autre collyre anti-glaucomateux, ce collyre doit être arrêté à la fin d'une journée complète de traitement, et TIMOCOMOD doit être administré le lendemain à la posologie d'une goutte à 0,25 % dans l'œil malade deux fois par jour.

malade deux fois par jour. En cas d'efficacité insuffisante, passer à TIMOCOMOD 0,50 % à raison d'une goutte dans l'oeil malade, deux fois par jour. Si TIMOCOMOD 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 TIMOCOMOD, 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.	En cas d'efficacité insuffisante, passer à TIMOCOMOD 0,50 % à raison d'une goutte dans l'œil malade, deux fois par jour. Si TIMOCOMOD 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 TIMOCOMOD, 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 ne peut être recommandé que pour une utilisation dans le glaucome congénital primaire et le glaucome juvénile primaire pendant une durée temporaire, 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 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 recherchés et un examen doit être pratiqué afin de déterminer la présence d'anomalies systémiques. Aucune recommandation posologique spécifique ne peut être proposée car les données cliniques sont limitées (voir également rubrique 5.1). Toutefois, si les bénéfices sont supérieurs aux risques, il est recommandé d'utiliser la plus faible concentration en principe actif disponible, une fois par jour. Si la PIO ne peut pas 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'application deux fois par jour, un intervalle de 12 heures entre les deux applications est recommandé. De plus, les patients, en particulier les nourrissons, doivent être surveillés avec une grande attention après l'administration de la première dose pendant une à deux heures au cabinet, et bénéficier d'une surveillance attentive jusqu'à l'intervention chirurgicale, visant à détecter d'éventuels effets secondaires oculaires et systémiques. En cas d'utilisation pédiatrique, la concentration de 0,1 % en agent actif devrait suffire.
---	--

	Mode d'administration Chez les patients pédiatriques, afin de limiter les effets indésirables potentiels : • une seule goutte doit être instillée à chaque administration ; • l'absorption systémique de bêtabloquants administrés par voie topique peut être réduite par occlusion nasolacrymale, en gardant les yeux fermés le plus longtemps possible (par ex. pendant 3 à 5 minutes) après l'instillation des gouttes. Voir également les rubriques 4.4 et 5.2. Durée du traitement Chez les patients pédiatriques, le traitement doit rester transitoire (voir également 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 instillations oculaires: - asthme ou bronchopneumopathies chroniques obstructives, - insuffisance cardiaque non contrôlée par le traitement, - choc cardiogénique, - blocs auriculo-ventriculaires des second et troisième degrés non appareillés, angor de Prinzmetal, - maladie du sinus (y compris bloc sino-auriculaire), - bradycardie (< 45-50 contractions par minute, maladie de Raynaud et troubles circulatoires périphériques phéochromocytome non traité, hypotension, - hypersensibilité à l'un des composants du médicament, association à la floctafénine (voir rubrique 4.5), association au sultopride (voir rubrique 4.5). Ce médicament ne doit généralement pas être associé à l'amiodarone, à certains antagonistes du calcium(bépridil, vérapamil, diltiazem) et aux bêta-bloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque (voir rubrique 4.5).	4.3. Contre-indications TIMOCOMOD est contre-indiqué chez les patients présentant : - Une hypersensibilité au timolol ou à l'un des composants du médicament - Des pathologies associées à une hyperréactivité bronchique notamment asthme bronchique ou antécédents d'asthme bronchique, bronchopneumopathie chronique obstructive sévère. - Une bradycardie sinusale, maladie du sinus (y compris bloc sino-auriculaire), blocs auriculo-ventriculaires des second et troisième degrés non contrôlés par stimulateur cardiaque. - Une insuffisance cardiaque non contrôlée par un traitement, choc cardiogénique.
--	---

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi <u>Oculaires</u> • L'association de deux collyres bêta-bloquants est déconseillée (voir rubrique 4.2). • Dans le cas où TIMOCOMOD est administré pour diminuer la pression intra-	4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Comme d'autres substances ophtalmiques appliquées de façon topique, le timolol peut être absorbé au niveau systémique. Du fait de la présence de timolol, composant bêta adrénergique, des effets indésirables cardiovasculaires et pulmonaires identiques à ceux rencontrés avec les bêtabloquants administrés par voie systémique, peuvent se
---	--

oculaire chez les patients ayant un glaucome par fermeture de l'angle, un myotique doit être associé. En effet, chez ces patients, l'objectif immédiat du traitement est la réouverture de l'angle, ce qui nécessite l'emploi d'un myotique afin d'obtenir une constriction pupillaire, le maléate de timolol n'ayant pas ou peu d'effet sur la pupille. - Des décollements de la choroïde, contemporains d'hypotonie oculaire, ont été rapportés après traitement chirurgical du glaucome, lors de l'administration d'antiglaucmateux diminuant la sécrétion de l'humeur aqueuse (timolol, acétazolamide). <u>Porteurs de lentilles de contact</u> Il existe un risque d'intolérance aux lentilles de contact par diminution de la sécrétion lacrymale, liée d'une manière générale aux bêta-bloquants. <u>Utilisation chez l'enfant</u> Ce collyre n'a pas fait l'objet d'études cliniques chez le prématuré, le nouveau-né et l'enfant. L'utilisation de ce collyre n'est donc pas recommandée chez ces patients. - 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. Générales Il convient de garder à l'esprit les mises en garde et précautions d'emploi 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. <u>Sportifs:</u> 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. Arrêt du traitement Ne jamais interrompre brutalement un traitement bêta-bloquant par voie générale, en particulier chez les angineux: l'arrêt brusque peut entraîner des troubles du rythme graves, un infarctus du myocarde ou une mort subite. La posologie doit être diminuée progressivement, c'est-à-dire sur une à deux semaines.	produire. L'incidence d'effets indésirables systémiques après une instillation oculaire est plus faible qu'en cas d'administration par voie générale. Pour réduire l'absorption systémique, voir rubrique 4.2. Dans le cas où TIMOCOMOD est administré pour diminuer la pression intraoculaire chez les patients ayant un glaucome par fermeture de l'angle, un myotique doit être associé. En effet, chez ces patients, l'objectif immédiat du traitement est la réouverture de l'angle, ce qui nécessite l'emploi d'un myotique afin d'obtenir une constriction pupillaire, le maléate de timolol n'ayant pas ou peu d'effet sur la pupille. 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. Effets systémiques Affections cardiaques Chez les patients souffrant de maladies cardiovasculaires (par exemple maladie coronarienne, angor de Prinzmetal et insuffisance cardiaque) et d'hypotension le traitement par bêtabloquants doit être soigneusement évalué et un traitement par d'autres médicaments 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. <u>Bloc auriculo-ventriculaire du premier degré</u> En raison de leur effet négatif sur le temps de conduction, les bêtabloquants ne doivent être administrés qu'avec précaution chez les patients présentant un bloc ventriculaire du premier degré. Affections vasculaires Les patients présentant des troubles sévères de la circulation périphérique (par exemple : forme sévère 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 certains collyres bêtabloquants. TIMOCOMOD [...] doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de maladie bronchopathie pulmonaire chronique obstructive (BPCO) et uniquement si le bénéfice potentiel l'emporte sur le risque potentiel.
--	---

Bradycardie

Si la fréquence cardiaque s'abaisse au dessous de 50-55 pulsations par minute au repos et que le patient présente des symptômes liés à la bradycardie, la posologie doit être diminuée.

Bloc auriculo-ventriculaire du premier degré

Etant donné l'effet dromotrope négatif des bêta-bloquants, les bêta-bloquants ne doivent être administrés qu'avec prudence aux patients présentant un bloc auriculo-ventriculaire du premier degré.

Phéochromocytome

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

Sujets âgés, insuffisants rénaux et/ou hépatiques

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

Sujets diabétiques

Prévenir les malades et renforcer en début de traitement l'autosurveillance glycémique. Les signes annonciateurs d'une hypoglycémie peuvent être masqués, en particulier tachycardie, palpitations et sueurs.

Psoriasis

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

Réactions allergiques

Chez les patients susceptibles de faire une réaction anaphylactique sévère, quelle qu'en soit l'origine, en particulier avec des produits de contraste iodés ou la floctafénine (voir rubrique 4.5) ou au cours de traitements désensibilisants, le traitement bêta-bloquant peut entraîner une aggravation de la réaction et une résistance à son traitement par l'adrénaline aux posologies habituelles.

Anesthésie générale

Les bêta-bloquants vont entraîner une atténuation des phénomènes réflexes sympathiques. La poursuite du traitement par bêta-bloquant diminue le risque d'arythmie, d'ischémie myocardique et de poussées hypertensives per opératoires. Il convient de prévenir l'anesthésiste que le patient est traité par un bêta-bloquant.

- Si l'arrêt du traitement est jugé nécessaire, une suspension de 48 heures est considérée comme suffisante pour permettre la réapparition de la sensibilité

Hypoglycémie/Diabète

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

Thyrotoxicose

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

Réactions anaphylactiques

Les patients, traités par bêta-bloquants et ayant des antécédents d'atopie ou de réactions anaphylactiques graves à différents allergènes, peuvent être plus réactifs à des administrations répétées de tels allergènes et ne pas répondre aux doses d'adrénaline habituellement utilisées pour traiter les réactions anaphylactiques.

Anesthésie générale

Les collyres bêta-bloquants peuvent bloquer l'effet bêta agoniste de l'adrénaline. Il convient de prévenir l'anesthésiste que le patient est traité par timolol.

- Si l'arrêt du traitement est jugé nécessaire, une suspension de 48 heures est considérée comme suffisante pour permettre la réapparition de la sensibilité aux catécholamines.
- Dans certains cas le traitement bêta-bloquant ne peut être interrompu:
 - o chez les malades atteints d'insuffisance coronaire, il est souhaitable de poursuivre le traitement jusqu'à l'intervention, étant donné le risque lié à l'arrêt brutal des bêta-bloquants ;
 - o en cas d'urgence ou d'impossibilité d'arrêt, le patient doit être protégé d'une prédominance vagale par une prémédication suffisante d'atropine renouvelée selon les besoins. L'anesthésiste devra faire appel à des produits aussi peu dépresseurs myocardiques que possible et les pertes sanguines devront être compensées.
- La majoration du risque anaphylactique liée à la prise de bêta-bloquants, devra être prise en considération.

Effet oculaire

Affections de la cornée

Les collyres bêta-bloquants peuvent induire une sécheresse oculaire. Les patients présentant des atteintes cornéennes doivent être traités avec prudence.

Décollements de la choroïde

aux catécholamines. • Dans certains cas le traitement bêta-bloquant ne peut être interrompu: - o chez les malades atteints d'insuffisance coronaire, il est souhaitable de poursuivre le traitement jusqu'à l'intervention, étant donné le risque lié à l'arrêt brutal des bêta-bloquants; - o en cas d'urgence ou d'impossibilité d'arrêt, le patient doit être protégé d'une prédominance vagale par une prémédication suffisante d'atropine renouvelée selon les besoins. L'anesthésie devra faire appel à des produits aussi peu dépresseurs myocardiques que possible et les pertes sanguines devront être compensées. La majoration du risque anaphylactique liée à la prise de bêta-bloquants, devra être prise en considération. Thyrotoxicose Les bêta-bloquants sont capables d'en masquer certains signes, en particulier cardiovasculaires.	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). <i>Autres agents bêtabloquants</i> L'effet sur la pression intraoculaire ou les effets connus des bêtabloquants par voie systémique peuvent être majorés quand timolol est administré chez des patients recevant déjà un traitement par un agent bêtabloquant par voie orale. Ces patients doivent être étroitement surveillés. L'association de deux collyres bêtabloquants est déconseillée (voir rubrique 4.5). Porteurs de lentilles de contact Il existe un risque d'intolérance aux lentilles de contact par diminution de la sécrétion lacrymale, liée d'une manière générale aux bêtabloquants. Sujets âgés, insuffisants rénaux et/ou hépatiques Chez ces sujets à risque et quand un collyre bêtabloquant est administré avec un bêtabloquant par voie générale, une adaptation posologique est souvent nécessaire. Population pédiatrique Les collyres de timolol doivent, de manière générale, être utilisés avec précaution chez les jeunes patients atteints de glaucome (voir également rubrique 5.2). Il est important d'informer les parents des effets secondaires potentiels, 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. 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.
---	--

4.6. Grossesse et allaitement Le passage systémique des bêta-bloquants administrés par voie oculaire est moindre que par voie orale mais néanmoins réel. Grossesse Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations	4.6. Grossesse et allaitement Il n'existe pas de données cliniques adéquates sur l'utilisation de timolol chez la femme enceinte. Les bêtabloquants ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue. Pour réduire l'absorption systémique (voir rubrique 4.2.) Les études épidémiologiques contrôlées menées avec des bêtabloquants par voie systémique n'ont pas révélé d'effets malformatifs mais elles ont mis en évidence un
---	--

dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, aucun effet tératogène n'a été rapporté à ce jour et les résultats d'études prospectives contrôlées avec quelques bêta-bloquants n'ont pas fait état de malformations à la naissance.

Chez le nouveau-né de mère traitée, l'action bêta-bloquante persiste plusieurs jours après la naissance et peut se traduire par une bradycardie, une détresse respiratoire, une hypoglycémie; mais le plus souvent, cette rémanence est sans conséquence clinique.

Il peut néanmoins survenir, par réduction des réactions cardiovasculaires de compensation, une défaillance cardiaque nécessitant une hospitalisation en soins intensifs (voir rubrique 4.9), tout en évitant les solutés de remplissage (risque d'OAP).

En conséquence, ce médicament peut être prescrit pendant la grossesse si besoin. En cas de traitement jusqu'à l'accouchement, une surveillance attentive du nouveau-né (fréquence cardiaque et glycémie pendant les 3 à 5 premiers jours de vie) est recommandée.

Allaitement

Les bêta-bloquants sont excrétés dans le lait.

Le risque de survenue d'hypoglycémie et de bradycardie a été décrit pour certains bêta-bloquants peu liés aux protéines plasmatiques. En conséquence, l'allaitement est déconseillé en cas de nécessité de traitement.

[...]

risque de retard de croissance intra utérine.

Les signes et symptômes des bêtabloquants (par exemple bradycardie, hypotension, détresse respiratoire et hypocalcémie) ont été observés chez le nouveau-né lorsque les bêtabloquants ont été administré chez la mère jusqu'à la naissance.

Lorsque TIMOCOMOD [...] est administré jusqu'à la naissance, le nouveau-né doit être surveillé avec attention pendant les premiers jours de vie.

Allaitement

Les bêtabloquants sont excrétés dans le lait maternel. Cependant, à dose thérapeutique, le timolol administré sous forme de collyre en solution n'est pas présent en quantité suffisante dans le lait maternel pour induire les symptômes cliniques des bêtabloquants chez l'enfant allaitant. Pour réduire le risque d'absorption systémique, (voir rubrique 4.2).

Fertilité

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

[...]

4.8. Effets indésirables

Oculaires

Comme pour tous les collyres bêtabloquants, il peut être observé:

- une diminution de la sécrétion lacrymale (sécheresse oculaire);
- des symptômes d'irritation oculaire:
- légère sensation de brûlure ou de picotements en début de traitement;
- hyperhémie conjonctivale, conjonctivite, blépharite, kératite, hypoesthésie cornéenne;
- des troubles visuels comprenant des modifications de la réfraction (dus parfois à l'arrêt du traitement par les myotiques), diplopie, ptosis;
- un décollement de la choroïde après traitement chirurgical du glaucome (voir rubrique 4.4).

Généraux

Liés au maléate de timolol par voie locale:

~~Les autres effets indésirables rapportés avec le maléate de timolol par voie locale et~~

4.8. Effets indésirables

Comme pour tous les médicaments ophtalmologiques topiques, ce collyre à base de timolol est absorbé dans la circulation systémique et peut donc induire des effets indésirables similaires à ceux observés avec les bêtabloquants administrés par voie systémique, même si l'incidence des effets indésirables médicamenteux systémiques est plus faible après administration.

Les effets indésirables mentionnés ci-dessous incluent ceux observés avec la classe des bêtabloquants ophtalmiques.

ophtalmique qu'après administration systémique.

D'autres effets indésirables ont été observés avec les collyres bêtabloquants et peuvent survenir avec TIMOCOMOD [...] :

Affections du système immunitaire

Lupus érythémateux disséminé, réactions allergiques systémiques notamment angio-œdème, urticaire, rash localisé ou généralisé, prurit, réaction anaphylactique.

pouvant être des effets indésirables de TIMOCOMOD sont:

- Cardiovasculaires: arythmie, syncope, bloc auriculo-ventriculaire, palpitations;
- Respiratoires: dyspnée, toux;
- Généraux: céphalées, fatigue, douleurs thoraciques;
- Cutanés: alopecie;
- Système nerveux/effets psychiatriques: étourdissement, augmentation des signes et symptômes de myasthénie;
- Digestifs: dyspepsie, sécheresse buccale;
- Urogénitaux: diminution de la libido, impuissance;
- Immunologiques: lupus érythémateux disséminé.

~~Par ailleurs, il convient de garder à l'esprit les effets indésirables des bêta-bloquants administrés par voie générale, bien qu'ils ne soient observés que de façon exceptionnelle après instillation oculaire.~~

Sur le plan clinique

~~Les plus fréquemment rapportés:~~

- asthénie,
- refroidissement des extrémités,
- bradycardie, ~~sévère le cas échéant,~~
- insomnie, cauchemars voire dépression,
- troubles digestifs (~~gastralgies~~, nausées, vomissements, diarrhée).

Beaucoup plus rarement:

- ~~ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire ou intensification d'un bloc auriculo-ventriculaire existant,~~
- insuffisance cardiaque,
- chute tensionnelle,
- bronchospasme,
- hypoglycémie,
- syndrome de Raynaud,
- ~~aggravation d'une claudication intermittente existante,~~
- manifestations cutanées incluant urticaire, anaphylaxie, angio-oedème (oedème de Quincke), éruptions cutanées, éruptions psoriasiformes (voir rubrique 4.4).

Métabolisme et désordres nutritionnels

Hypoglycémie.

Affections psychiatriques

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

Affections du système nerveux

Syncope, **accidents vasculaires-cérébraux, ischémie cérébrale**, augmentation des signes et symptômes de myasthénie **grave**, étourdissement, paresthésie et céphalées.

Affections oculaires

Signes et symptômes d'irritation oculaire (par exemple sensation de brûlure, picotements, **démangeaison, larmolement et rougeur**), blépharite, kératite, **vision trouble** et décollement de la choroïde après traitement chirurgical du glaucome (voir rubrique 4.4).

Diminution de la sensibilité de la cornée, une sécheresse oculaire, hypoesthésie cornéenne, ptosis, diplopie.

Affections cardiaques

Bradycardie, douleur thoracique, palpitations, **oedème**, arythmie, **insuffisance cardiaque congestive**, bloc auriculo-ventriculaire, **arrêt cardiaque**, insuffisance cardiaque.

Affections vasculaires

Hypotension, syndrome de Raynaud, refroidissement des extrémités.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Bronchospasme (**principalement chez les patients présentant une pathologie bronchospastique pré-existante**), dyspnée, toux.

Affections gastro-intestinales

Dysgueusie (altération du goût), nausées, vomissements, dyspepsie, diarrhée, sécheresse buccale, **douleur abdominale**.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Alopecie, éruptions psoriasiformes **ou exacerbation du psoriasis**, éruption cutanée.

Affections musculo-squelettiques et des tissus

Myalgie.

<i>Sur le plan biologique</i> On a pu observer, dans de rares cas, l'apparition d'anticorps antinucléaires ne s'accompagnant qu'exceptionnellement de manifestations cliniques à type de syndrome lupique et cédant à l'arrêt du traitement.	Troubles du système reproductif Dysfonction sexuelle (impuissance), baisse de la libido. Troubles généraux et anomalies au site d'administration Asthénie/fatigue. Sur le plan biologique, on a pu observer, dans de rares cas, l'apparition d'anticorps antinucléaires ne s'accompagnant qu'exceptionnellement de manifestations cliniques à type de syndrome lupique et cédant à l'arrêt du traitement.
--	---

4.9. Surdosage Bien que les quantités de bêta-bloquants passant dans la circulation systémique soient faibles après instillation oculaire, le risque de surdosage doit être gardé à l'esprit. Les symptômes et la conduite à tenir sont identiques à ceux d'un surdosage en bêta-bloquant par voie générale.	4.9. Surdosage Bien que les quantités de bêta-bloquants passant dans la circulation systémique soient faibles après instillation oculaire, le risque de surdosage doit être gardé à l'esprit. Les symptômes et la conduite à tenir sont identiques à ceux d'un surdosage en bêta-bloquant par voie générale.
--	--

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES 5.1. Propriétés pharmacodynamiques ANTIGLAUCOMATEUX ET MYOTIQUES, Code ATC: S01ED01. - Sur le plan général: Le timolol se caractérise par trois propriétés pharmacologiques: - o bêta-bloquant non cardiosélectif, - o absence de pouvoir agoniste partiel [ou absence d'activité sympathomimétique intrinsèque (ASI)], - o effet stabilisant de membrane (anesthésique local ou quinidine-like) non significatif. - Sur le plan oculaire: - o le maléate de timolol en collyre abaisse la tension intra-oculaire, associée ou non à un glaucome; - o 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; - o 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; - o il n'y a pratiquement pas de modification du diamètre pupillaire ou de l'accommodation.	5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES 5.1. Propriétés pharmacodynamiques ANTIGLAUCOMATEUX ET MYOTIQUES, Code ATC: S01ED01. - Sur le plan général: Le timolol se caractérise par trois propriétés pharmacologiques: - o bêta-bloquant non cardiosélectif, - o absence de pouvoir agoniste partiel [ou absence d'activité sympathomimétique intrinsèque (ASI)], - o effet stabilisant de membrane (anesthésique local ou quinidine-like) non significatif. - Sur le plan oculaire: - o le maléate de timolol en collyre abaisse la tension intra-oculaire, associée ou non à un glaucome; - o 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; - o 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; - o il n'y a pratiquement pas de modification du diamètre pupillaire ou de l'accommodation.
--	--

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 timolol 0,50 % 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 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 insu sur 105 enfants (n=71 sous timolol) âgés de 12 jours à 5 ans a montré, 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 Dans une étude sur les concentrations plasmatiques du médicament chez six patients, l'exposition systémique au timolol fut déterminée après administration locale de timolol 0,50 % 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 cela a déjà été confirmé par les données obtenues chez les adultes, 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 larmoiement. Le volume sanguin étant plus faible chez l'enfant que chez l'adulte, une concentration plus élevée dans la circulation systémique doit être prise en compte. De plus, les nouveau-nés ont un système enzymatique métabolique immature, ce qui peut entraîner une augmentation de la demi-vie d'élimination et provoquer des effets indésirables. Des données limitées indiquent que les concentrations plasmatiques de timolol chez les enfants après administration de d'un collyre à 0,25 % dépassent fortement celles des adultes après administration d'un collyre à 0,5 %, en particulier chez les nourrissons ; cela pourrait augmenter le risque d'effets secondaires tels que le bronchospasme et la bradycardie.
---	--

Note de lecture :

- Rectificatifs de l'AMM du 10 décembre 2014 relatif à l'intégration des recommandations faites par le PhVWP concernant les bêtabloquants administrés par voie ophtalmique
- Rectificatifs de l'AMM du 10 décembre 2014 relatif à l'intégration des recommandations publiées dans le cadre de l'article 45 du règlement pédiatrique.
- Rectificatif de l'AMM en date du 17 juin 2015 relatif au changement d'adresse de l'exploitant et de la présentation d'un nouveau résumé du système de pharmacovigilance