

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

1<sup>er</sup> octobre 2014

**OPHTIM 0,25 %, collyre en solution en récipient unidose**

Boîte de 60 récipients unidoses (CIP : 34009 335 463 2 8)

**OPHTIM 0,50 %, collyre en solution en récipient unidose**

Boîte de 60 récipients unidoses (CIP : 34009 335 464 9 6)

**TIMABAK 0,10 %, collyre en solution**

Flacon de 5 ml (CIP : 34009 340 429 3 5)

**TIMABAK 0,25 %, collyre en solution**

Flacon de 5 ml (CIP : 34009 340 430 1 7)

**TIMABAK 0,50 %, collyre en solution**

Flacon de 5 ml (CIP : 34009 340 431 8 5)

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

Boîte de 30 récipients unidoses (CIP : 34009 370 682 9 1)

Laboratoire THEA

DCI	timolol
Code ATC (2014)	S01ED01 (antiglaucomeux)
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	<b>« Hypertonie intraoculaire. Glaucome à angle ouvert. »</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM (procédure)	OPHTIM : 19/08/1992 (procédure nationale) TIMABAK : 09/02/1996 (procédure nationale) GELTIM LP : 03/01/2006 (reconnaissance mutuelle)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classement ATC	2014 S                    Organes sensoriels S01                Médicaments ophtalmologiques S01E              Agents antiglaucomateux et myotiques S01ED            Agents beta-bloquants S01ED01        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 08/02/2010 (JO du 13/10/2010).

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

---

### 03.1 Indications thérapeutiques

« Hypertonie intraoculaire.  
Glaucome à angle ouvert. »

### 03.2 Posologie

Le RCP d'OPHTIM et de TIMABAK a été précisé en ce qui concerne l'utilisation du timolol dans la population pédiatrique sur la base de données publiées dans la littérature (voir l'ensemble des modifications du RCP en annexe) :

Une étude clinique randomisée en double aveugle, chez 105 enfants (n=71 sous timolol) âgés de 12 jours à 5 ans a montré que le timolol était efficace pour un traitement à court terme dans l'indication du glaucome primaire congénital et du glaucome primaire juvénile.

Il est recommandé d'utiliser le timolol chez l'enfant pendant une période transitoire, lors de glaucomes primaires congénitale ou juvénile, en attendant que la décision d'une approche chirurgicale soit prise ou en cas d'échec chirurgical dans l'attente de nouvelles options.

#### « Posologie

Les cliniciens doivent évaluer avec une grande attention les risques et les bénéfices lorsqu'un traitement médical est envisagé avec du timolol chez les patients pédiatriques. Avant l'utilisation

du timolol, une anamnèse pédiatrique détaillée ainsi qu'un examen pour déterminer la présence d'anomalies systémiques doivent être réalisés.

Aucune recommandation spécifique sur la posologie ne peut être donnée en raison de données cliniques limitées.

Cependant, si le bénéfice l'emporte sur le risque, il est recommandé d'utiliser la plus faible concentration de principe actif disponible une seule fois par jour. Si la PIO ne peut être suffisamment contrôlée, une augmentation prudente du dosage à un maximum de deux gouttes par jour et par œil affecté doit être envisagée. En cas d'administration deux fois par jour, un intervalle de 12 heures doit être préféré.

De plus, les patients, en particulier les nouveaux nés, doivent être surveillés avec une grande attention pendant une à deux heures après la première instillation au cabinet médical et les effets indésirables oculaires et systémiques étroitement surveillés jusqu'à ce que la chirurgie soit réalisée.

Concernant l'utilisation en pédiatrie, la concentration de 0,1 % en principe actif peut être déjà suffisante.

#### Mode d'administration

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

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

Pour rappel, en l'absence de données expérimentales, GELTIM LP n'est pas recommandé chez l'enfant.

## **04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES**

---

### **04.1 Efficacité**

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

### **04.2 Tolérance/Effets indésirables**

Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance :

- OPHTIM et TIMABAK : PSUR du 01/06/2009 au 30/06/2014
- GELTIM LP : PSUR du 01/01/2011 au 31/12/2011
- PSUR commun aux spécialités à base de timolol (01/08/2008 au 31/07/2011).

Ces données ont conduit à la modification de la rubrique « Effets indésirables » du RCP par l'ajout des effets indésirables suivants : dysfonction sexuelle, prurit, dysgueusie, larmoiements et hyperhémie conjonctivale.

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 (voir l'ensemble des modifications en annexe).

### **04.3 Données de prescription**

Ces spécialités sont trop peu prescrites pour permettre une analyse de leurs données de prescriptions.

## 04.4 Stratégie thérapeutique

Le traitement du glaucome repose principalement sur le traitement de l'hypertonie oculaire qui lui est généralement associée. Ce traitement est, dans la plupart des cas, médical, prescrit « à vie » et ne doit pas être interrompu inopinément. Le choix se fait essentiellement en fonction des contre-indications et des effets indésirables de chacune des classes thérapeutiques.

De nombreux médicaments sont disponibles, sous forme locale ou générale, agissant selon des mécanismes différents :

- diminution de la sécrétion d'humeur aqueuse :
  - bêtabloquants,
  - agonistes alfa-2 adrénergiques,
  - Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique.
- augmentation de l'élimination d'humeur aqueuse :
  - adrénaline et composés adrénaliniques,
  - myotiques et parasymphomimétiques,
  - analogues de prostaglandines.

Les collyres bêtabloquants et les analogues de prostaglandines sont prescrits en première intention.

Il est possible d'associer plusieurs collyres hypotonisants, sans dépasser en règle une trithérapie. Dans le cadre d'une bithérapie, un analogue de prostaglandine et un bêtabloquant peuvent être associés si l'un ou l'autre s'est révélé insuffisamment efficace ou inefficace en monothérapie de première intention.

Les autres classes de collyres hypotonisants sont prescrites :

- soit en première intention, en monothérapie, en cas de contre-indication aux bêtabloquants et aux analogues de prostaglandines ;
- soit en deuxième intention, en monothérapie ou en association aux bêtabloquants ou aux analogues de prostaglandines lorsque ceux-ci n'ont pas une efficacité suffisante,

Dans certains cas non jugulables par le traitement topique, ce dernier, peut être associé à l'acétazolamide, inhibiteur de l'anhydrase carbonique, par voie générale. En effet, les effets indésirables fréquents et invalidants de l'acétazolamide (acidose métabolique, hypokaliémie, lithiase rénale) en limitent son utilisation.

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)<sup>1</sup>, l'EMA conclue à la nécessité de développer des préparations ophtalmiques sans conservateur en particulier pour les patients intolérants aux conservateurs, la population pédiatrique et les traitements à long terme.

Dans les cas les plus graves, la chirurgie peut s'imposer dès le diagnostic mais le traitement chirurgical s'adresse généralement aux patients en échec du traitement médical. La chirurgie est préférée lorsque le glaucome est évolué ou lorsque le sujet est jeune. La trabéculoplastie au laser peut être utilisée après échec du traitement médicamenteux et avant d'envisager la chirurgie.

Depuis la précédente évaluation par la Commission de la transparence le 09/09/2009, la place du timolol dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

---

<sup>1</sup> European Glaucoma Society. Guide pour les glaucomes (2014).

## 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 10/02/2010 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu :

- ▶ Le glaucome est une pathologie sévère 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 médicament de première intention.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités OPHTIM et TIMABAK, collyre en solution et GELTIM LP, gel ophtalmique 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.

### **MODIFICATIONS DE RCP DEPUIS LE DERNIER RENOUVELLEMENT**

#### **OPHTIM 0.25% et 0.50%, collyres en récipient unidose B/60 :**

08/08/2013 : Rectificatif d'AMM : intégration des recommandations faites par le PhVWP concernant les bêta-bloquants administrés par voie ophtalmique + intégration des recommandations publiées dans le cadre de l'article 45 du règlement pédiatrique.

#### **TIMABAK 0,25% et 0.50%, collyres flacon 5 ml:**

28/06/2013 : Rectificatif d'AMM : intégration des recommandations faites par le PhVWP concernant les bêta-bloquants administrés par voie ophtalmique + implémentation des recommandations publiées dans le cadre de l'article 45 du règlement pédiatrique.

***Les modifications du RCP concernant les deux produits mentionnés ci-dessus sont présentées dans le même tableau (mêmes modifications) :***

<b>AVANT MODIFICATION</b>	<b>APRES MODIFICATION</b>
<p><b>4.2. Posologie et mode d'administration</b></p> <p>Voie locale</p> <p>EN INSTILLATION OCULAIRE</p> <p>Il est recommandé de débiter le traitement par l'instillation dans l'œil malade d'une goutte de OPHTIM/TIMABAK 0,25% deux fois par jour.</p> <p>En cas d'efficacité insuffisante, la concentration supérieure sera utilisée à raison d'une goutte de OPHTIM/TIMABAK 0,50% deux fois par jour dans l'œil malade.</p> <p>Chez une petite proportion de patients, une goutte deux 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</p>	<p><b>4.2. Posologie et mode d'administration</b></p> <p>Voie locale</p> <p>EN INSTILLATION OCULAIRE</p> <p>Il est recommandé de débiter le traitement par l'instillation dans l'œil malade d'une goutte de OPHTIM/TIMABAK 0,25% deux fois par jour.</p> <p>En cas d'efficacité insuffisante, la concentration supérieure sera utilisée à raison d'une goutte de OPHTIM/TIMABAK 0,50% deux fois par jour dans l'œil malade.</p> <p>Chez une petite proportion de patients, une goutte deux 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</p>

<p>concentration devra être augmentée à raison d'une goutte à 0,25% deux fois par jour dans l'œil malade.</p> <p>L'ophtalmologiste pourra, s'il le juge nécessaire, associer OPHTIM/TIMABAK à un ou plusieurs autres traitements antiglaucomateux (par voie locale et/ou générale).</p> <p>Cependant, l'association de deux collyres bêta-bloquant est déconseillée (<a href="#">voir rubrique 4.4</a>).</p> <p>Les autres collyres doivent être administrés au moins 15 minutes avant OPHTIM/TIMABAK.</p> <p>Toutefois, la normalisation de la tension oculaire par OPHTIM/TIMABAK en collyre 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.</p> <p>Dans un certain nombre de cas, l'administration quotidienne d'une seule goutte d'OPHTIM/TIMABAK peut s'avérer suffisante, en particulier lorsque la pression intraoculaire a été maintenue à des niveaux satisfaisants.</p> <p><u>Substitution d'un traitement antérieur</u></p> <p>Quand OPHTIM/TIMABAK doit prendre le relais d'un autre collyre antiglaucomateux, ce collyre doit être arrêté à la fin d'une journée complète de traitement, et OPHTIM/TIMABAK doit être administré le lendemain à la posologie d'une goutte à 0,25% dans l'œil malade deux fois par jour.</p> <p>En cas d'efficacité insuffisante, passer à OPHTIM 0,50% à raison d'une goutte dans l'œil malade, deux fois par jour.</p> <p>Si OPHTIM/TIMABAK doit être substitué à plusieurs antiglaucomateux associés, les suppressions ne doivent concerner qu'un seul médicament à la fois.</p> <p>En cas de substitution de collyres myotiques par OPHTIM/TIMABAK, un examen de la réfraction peut s'avérer nécessaire quand les effets des myotiques ont disparu.</p> <p>La prescription médicale sera accompagnée du contrôle de la pression intra-oculaire, surtout lors de l'instauration du traitement.</p>	<p>concentration devra être augmentée à raison d'une goutte à 0,25% deux fois par jour dans l'œil malade.</p> <p>L'ophtalmologiste pourra, s'il le juge nécessaire, associer OPHTIM/TIMABAK à un ou plusieurs autres traitements antiglaucomateux (par voie locale et/ou générale).</p> <p>Cependant, l'association de deux collyres bêta-bloquant est déconseillée (<a href="#">voir rubrique 4.4</a>).</p> <p>Les autres collyres doivent être administrés au moins 15 minutes avant OPHTIM/TIMABAK.</p> <p>Toutefois, la normalisation de la tension oculaire par OPHTIM/TIMABAK en collyre 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.</p> <p>Dans un certain nombre de cas, l'administration quotidienne d'une seule goutte d'OPHTIM/TIMABAK peut s'avérer suffisante, en particulier lorsque la pression intraoculaire a été maintenue à des niveaux satisfaisants.</p> <p>Le passage systémique peut être réduit par l'occlusion lacrymo-nasale ou la fermeture des paupières pendant 2 minutes. Cette méthode peut contribuer à diminuer les effets indésirables systémiques et à augmenter l'activité au niveau local.</p> <p><u>Substitution d'un traitement antérieur</u></p> <p>Quand OPHTIM/TIMABAK doit prendre le relais d'un autre collyre antiglaucomateux, ce collyre doit être arrêté à la fin d'une journée complète de traitement, et OPHTIM/TIMABAK doit être administré le lendemain à la posologie d'une goutte à 0,25% dans l'œil malade deux fois par jour.</p> <p>En cas d'efficacité insuffisante, passer à OPHTIM/TIMABAK 0,50% à raison d'une goutte dans l'œil malade, deux fois par jour.</p> <p>Si OPHTIM/TIMABAK doit être substitué à plusieurs antiglaucomateux associés, les suppressions ne doivent concerner qu'un seul médicament à la fois.</p> <p>En cas de substitution de collyres myotiques par OPHTIM/TIMABAK, un examen de la réfraction peut s'avérer nécessaire quand les effets des myotiques ont disparu.</p> <p>La prescription médicale sera accompagnée du contrôle de la pression</p>
---	---

intra-oculaire, surtout lors de l'instauration du traitement.

#### **Population pédiatrique**

En raison de données limitées, le Timolol peut être seulement recommandé pour une utilisation pendant une période transitoire, lors de glaucomes primaires congénitale ou juvénile, en attendant que la décision d'une approche chirurgicale soit prise ou en cas d'échec chirurgical dans l'attente de nouvelles options.

#### **Posologie**

Les cliniciens doivent évaluer avec une grande attention les risques et les bénéfices lorsqu'un traitement médical est envisagé avec du timolol chez les patients pédiatriques. Avant l'utilisation du timolol, une anamnèse pédiatrique détaillée ainsi qu'un examen pour déterminer la présence d'anomalies systémiques doivent être réalisés.

Aucune recommandation spécifique sur la posologie ne peut être donnée en raison de données cliniques limitées (voir également rubrique 5.1).

Cependant, si le bénéfice l'emporte sur le risque, il est recommandé d'utiliser la plus faible concentration de principe actif disponible une seule fois par jour. Si la PIO ne peut être suffisamment contrôlée, une augmentation prudente du dosage à un maximum de deux gouttes par jour et par œil affecté doit être envisagée. En cas d'administration deux fois par jour, un intervalle de 12 heures doit être préféré.

De plus, les patients, en particulier les nouveaux nés, doivent être surveillés avec une grande attention pendant une à deux heures après la première instillation au cabinet médical et les effets indésirables oculaires et systémiques étroitement surveillés jusqu'à ce que la chirurgie soit réalisée.

Concernant l'utilisation en pédiatrie, la concentration de 0,1% en principe actif peut être déjà suffisante.

#### **Mode d'administration**

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

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



	<p>minutes) après l'instillation des gouttes.</p> <p>Voir également les rubriques 4.4 et 5.2.</p> <p><b>Durée du traitement</b></p> <p>Traitement transitoire chez la population pédiatrique (voir aussi rubrique 4.2 « Population pédiatrique»)</p>
<p><b>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b></p> <p><b>Oculaires</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• L'association de deux collyres bêta-bloquants est déconseillée (<a href="#">voir rubrique 4.2</a>).</li> <li>• Dans le cas où OPHTIM/TIMABAK est administré pour diminuer la pression intra-oculaire chez les patients ayant un glaucome par fermeture de l'angle, un myotique doit être associé. En effet chez ces patients, l'objectif immédiat du traitement est la réouverture de l'angle, ce qui nécessite l'emploi d'un myotique afin d'obtenir une constriction pupillaire, le maléate de timolol n'ayant pas ou peu d'effet sur la pupille.</li> <li>• Des décollements de la choroïde, contemporains d'hypotonie oculaire, ont été rapportés après traitement chirurgical du glaucome, lors de l'administration d'antiglaucomeaux diminuant la sécrétion de l'humeur aqueuse (timolol, acétazolamide).</li> <li>• <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.</li> <li>• <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.</li> </ul>	<p><b>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b></p> <p>Comme les autres médicaments ophtalmiques administrés localement, le timolol est absorbé dans la circulation générale. Du fait de l'activité bêta-adrénergique du timolol, les mêmes types d'effets indésirables cardiovasculaires, pulmonaires et autres que ceux observés avec les bêta-bloquants administrés par voie générale peuvent survenir.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Dans le cas où OPHTIM/TIMABAK est administré pour diminuer la pression intra-oculaire chez les patients ayant un glaucome par fermeture de l'angle, un myotique doit être associé. En effet chez ces patients, l'objectif immédiat du traitement est la réouverture de l'angle, ce qui nécessite l'emploi d'un myotique afin d'obtenir une constriction pupillaire, le maléate de timolol n'ayant pas ou peu d'effet sur la pupille.</p> <p><b>Affections cardiaques</b></p> <p>Chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire (par exemple maladie coronarienne, angor de Prinzmetal et insuffisance cardiaque) et une hypotension, le traitement par des bêta-bloquants doit être évalué de façon critique et un traitement par d'autres substances actives doit être envisagé.</p> <p>Les patients présentant des maladies cardiovasculaires doivent être surveillés pour détecter des signes d'aggravation de la maladie et d'effets indésirables.</p> <p>En raison de leur effet dromotrope négatif, les bêta-bloquants ne doivent être administrés qu'avec prudence chez les patients présentant</p>

- 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.*

### 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.

## 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.

## 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.

un bloc cardiaque du premier degré.

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

## Affections vasculaires

La prudence s'impose chez les patients présentant des troubles/affections sévères de la circulation périphérique (formes sévères de la maladie de Raynaud ou syndrome de Raynaud).

## Phéochromocytome traité

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

## Affections respiratoires

Des réactions respiratoires, y compris des décès dus à un bronchospasme chez des patients asthmatiques, ont été rapportées après l'administration de certains bêta-bloquants par voie ophtalmique.

OPHTIM/TIMABAK doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) légère ou modérée et uniquement si le bénéfice potentiel est supérieur au risque potentiel.

## Hypoglycémie/diabète

Les bêta-bloquants doivent être administrés avec prudence chez les patients qui sont sujets à des épisodes d'hypoglycémie spontanée ou chez les patients présentant un diabète instable car les bêta-bloquants peuvent masquer les signes et symptômes d'une hypoglycémie aiguë.

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

## Affections cornéennes

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

## Porteurs de lentilles de contact

Il existe un risque d'intolérance aux lentilles de contact par diminution de la sécrétion lacrymale, liée d'une manière générale aux bêta-bloquants

*Autres bêta-bloquants\**

### **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 aux catécholamines.

- Dans certains cas le traitement bêta-bloquant ne peut être interrompu:

- chez les malades atteints d'insuffisance coronaire, il est souhaitable de poursuivre le traitement jusqu'à l'intervention,

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

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

### **Réactions anaphylactiques**

Pendant le traitement par des bêta-bloquants, les patients ayant des antécédents d'atopie ou de réaction anaphylactique sévère à différents allergènes peuvent être plus sensibles à une exposition répétée à ces allergènes et ne pas répondre à la dose usuelle d'adrénaline utilisée pour traiter les réactions anaphylactiques.

### **Décollement choroïdien**

Un décollement choroïdien a été rapporté lors de l'administration d'un traitement visant à diminuer la sécrétion d'humeur aqueuse (par exemple timolol, acétazolamide) après une chirurgie filtrante.

### **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.

### **Psoriasis**

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

### **Anesthésie générale**

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

<p>étant donné le risque lié à l'arrêt brutal des bêta-bloquants;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 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.</li> </ul> <p>L'anesthésie devra faire appel à des produits aussi peu dépresseurs myocardiques que possible et les pertes sanguines devront être compensées.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● La majoration du risque anaphylactique liée à la prise de bêta-bloquant, devra être prise en considération.</li> </ul> <p><b>Thyrotoxicose</b></p> <p>Les bêta-bloquants sont capables d'en masquer certains signes, en particulier cardiovasculaires.</p>	<p><b><u>Population pédiatrique</u></b></p> <p>Les solutions de timolol doivent d'une manière générale être utilisées avec précaution chez les jeunes patients glaucomateux (voir aussi rubrique 5.2).</p> <p>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.</p> <p>A cause de la possibilité d'apnée et de respiration de Cheyne-Stokes, ce médicament doit être utilisé avec une extrême précaution chez les nouveau-nés, les nourrissons et les jeunes enfants. Un moniteur d'apnée portable peut également être utile chez les nouveau-nés sous Timolol.</p>
<p><b>4.6. Grossesse et allaitement</b></p> <p>Le passage systémique des bêta-bloquants administrés par voie oculaire est moindre que par voie orale mais néanmoins réel.</p> <p><b>Grossesse</b></p> <p>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 dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Il peut néanmoins survenir, par réduction des réactions cardiovasculaires de compensation, une défaillance cardiaque nécessitant</p>	<p><b>4.6. Grossesse et allaitement</b></p> <p><b>Grossesse</b></p> <p>Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation du timolol chez la femme enceinte. Le timolol ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue. Pour réduire l'absorption systémique, voir rubrique 4.2.</p> <p>Les études épidémiologiques n'ont pas révélé d'effets malformatifs mais montrent un risque de retard de croissance intra-utérine en cas d'administration de bêta-bloquants par voie orale. De plus, des signes et symptômes de blocage bêta-adrénergique (par exemple bradycardie, hypotension, détresse respiratoire et hypoglycémie) ont été observés chez des nouveaux-nés de mères traitées par des bêta-bloquants jusqu'à l'accouchement. Si OPHTIM/TIMABAK est administré jusqu'à l'accouchement, le nouveau-né doit être surveillé étroitement pendant les premiers jours de vie.</p> <p><b>Allaitement</b></p> <p>Les bêta-bloquants sont excrétés dans le lait. Cependant, aux doses</p>

<p>une hospitalisation en soins intensifs (<a href="#">voir rubrique 4.9</a>), tout en évitant les solutés de remplissage (risque d'OAP).</p> <p>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.</p> <p><b>Allaitement</b></p> <p>Les bêta-bloquants sont excrétés dans le lait. Le risque de survenue d'hypoglycémie et de bradycardie a été décrit par certains bêta-bloquants peu liés aux protéines plasmatiques. En conséquence, l'allaitement est déconseillé en cas de nécessité de traitement.</p>	<p>thérapeutiques de timolol contenues dans le collyre, il est improbable que des quantités suffisantes soient présentes dans le lait maternel pour induire des symptômes cliniques de blocage bêta-adrénergique chez le nourrisson. Pour réduire l'absorption systémique, voir rubrique 4.2.</p>
<p><b>4.8. Effets indésirables</b></p> <p><b>Oculaires</b></p> <p>Comme pour tous les collyres bêta-bloquants, il peut-être observé:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• une diminution de la sécrétion lacrymale (sécheresse oculaire);</li> <li>• des symptômes d'irritation oculaire: légère sensation de brûlure ou de picotement en début de traitement, hyperhémie conjonctivale, conjonctivite, blépharite, kératite, hypoesthésie cornéenne;</li> <li>• des troubles visuels comprenant des modifications de la réfraction (dues parfois à l'arrêt du traitement par les myotiques), diplopie, ptosis;</li> <li>• un décollement de la choroïde après traitement chirurgical du glaucome (<a href="#">voir rubrique 4.4</a>).</li> </ul> <p><b>Généraux</b></p> <p><b>Liés au maléate de timolol par voie locale:</b></p>	<p><b>4.8. Effets indésirables</b></p> <p>Comme les autres médicaments ophtalmiques administrés localement, le timolol est absorbé dans la circulation générale. Cela peut provoquer des effets indésirables similaires à ceux observés avec les bêta-bloquants systémiques. L'incidence d'effets indésirables systémiques après une instillation locale est plus faible qu'en cas d'administration par voie générale.</p> <p>Les effets indésirables cités incluent les effets observés avec la classe des bêta-bloquants ophtalmiques.</p> <p><b>Affections du système immunitaire</b></p> <p>Réactions allergiques systémiques incluant angio-œdème, urticaire, rash localisé et généralisé, prurit, réaction anaphylactique.</p> <p><b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b></p> <p>Hypoglycémie.</p> <p><b>Affections psychiatriques</b></p> <p>Insomnie, dépression, cauchemars, perte de mémoire.</p> <p><b>Affections du système nerveux</b></p> <p>Syncope, accident vasculaire cérébral, ischémie cérébrale, augmentation des signes et symptômes de myasthénie grave, vertiges, paresthésies et céphalées.</p> <p><b>Affections oculaires</b></p>

Les autres effets indésirables rapportés avec le maléate de timolol par voie locale et pouvant être des effets indésirables d' OPHTIM/TIMABAK sont:

- Cardiovasculaires: arythmie, syncope, bloc auriculo-ventriculaire, palpitation;
- Respiratoires: dyspnée, toux;
- Généraux: céphalées, fatigue, douleurs thoraciques;
- Cutanés: alopécie;
- 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,

Signes et symptômes d'irritation oculaire (par exemple brûlure, picotements, larmoiements, rougeur), blépharite, hyperhémie conjonctivale, conjonctivite, kératite, vision trouble et décollement de la choroïde suite à une chirurgie filtrante (voir rubrique 4.4), diminution de la sensibilité cornéenne, sécheresse oculaire, érosion de la cornée, ptosis, diplopie, troubles visuels comprenant des modifications de la réfraction (dus parfois à l'arrêt du traitement par les myotiques).

#### **Affections cardiaques**

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

#### **Affections vasculaires**

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

#### **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales**

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

#### **Affections gastro-intestinales**

Dysgueusie, nausées, dyspepsie, diarrhée, sécheresse buccale, douleurs abdominales, vomissements.

#### **Affections de la peau et du tissu sous-cutané**

Alopécie, éruptions psoriasiformes ou aggravation d'un psoriasis, rash.

#### **Affections musculo-squelettiques et systémiques**

Myalgies, lupus érythémateux disséminé.

#### **Affections des organes de reproduction et du sein**

Dysfonction sexuelle, diminution de la libido, impuissance.

#### **Troubles généraux et anomalies au site d'administration**

Asthénie/fatigue.

#### **Investigations**

Anticorps antinucléaires positifs

- 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, angioedème (œdème de Quincke), éruptions cutanées, éruptions psoriasiformes ([voir rubrique 4.4](#)).

*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.

**5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

**ANTI-GLAUCOMATEUX**

**BETA-BLOQUANT**, Code ATC: **S01ED01**.

**(S = organes sensoriels)**

**5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

**ANTI-GLAUCOMATEUX**

**BETA-BLOQUANT**, Code ATC: **S01ED01**.

**(S = organes sensoriels)**

- Sur le plan général:  
Le timolol se caractérise par trois propriétés pharmacologiques:
    - bêta-bloquant non cardiosélectif,
    - absence de pouvoir agoniste partiel [ou d'absence d'activité sympathomimétique intrinsèque (ASI)],
    - effet stabilisant de membrane (anesthésique local ou quinidine-like) non significatif.
  - Sur le plan oculaire:
    - le maléate de timolol en collyre abaisse la tension intra-oculaire, associée ou non à un glaucome;
    - son activité se manifeste environ 20 minutes après instillation, atteint son maximum en 1 à 2 heures et est encore présente au bout de 24 heures;
    - stabilité de l'effet hypotenseur dans le temps: l'effet peut rester constant pendant un an, une diminution de la sensibilité au maléate de timolol reste cependant possible, notamment après un traitement plus prolongé;
- il n'y a pratiquement pas de modification du diamètre pupillaire ou de l'accommodation.

- Sur le plan général:  
Le timolol se caractérise par trois propriétés pharmacologiques:
  - bêta-bloquant non cardiosélectif,
  - absence de pouvoir agoniste partiel [ou d'absence d'activité sympathomimétique intrinsèque (ASI)],
  - effet stabilisant de membrane (anesthésique local ou quinidine-like) non significatif.
- Sur le plan oculaire:
  - le maléate de timolol en collyre abaisse la tension intra-oculaire, associée ou non à un glaucome;
  - son activité se manifeste environ 20 minutes après instillation, atteint son maximum en 1 à 2 heures et est encore présente au bout de 24 heures;
  - stabilité de l'effet hypotenseur dans le temps: l'effet peut rester constant pendant un an, une diminution de la sensibilité au maléate de timolol reste cependant possible, notamment après un traitement plus prolongé;
  - il n'y a pratiquement pas de modification du diamètre pupillaire ou de l'accommodation.

#### **Population pédiatrique**

Il y a très peu de données disponibles sur l'utilisation de timolol (0,25%, 0,5% une goutte deux fois par jour) dans la population pédiatrique pour une période de traitement allant jusqu'à 12 semaines. Une petite étude clinique publiée, en double aveugle, randomisée menée sur 105 enfants (n=71 sous Timolol) âgés de 12 jours à 5 ans a montré dans une certaine mesure la preuve que le timolol est efficace pour un traitement à court terme dans l'indication du *glaucome primaire congénital et du glaucome primaire juvénile*.

### **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

Dans une étude sur les concentrations plasmatiques du médicament

### **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.

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 le confirme déjà les données obtenues chez les adultes, 80% de chaque goutte de collyre passe par le système nasolacrymal, où elle peut être rapidement absorbée dans la circulation systémique par l'intermédiaire de la muqueuse nasale, la conjonctive, du conduit lacrymonasal, de l'oropharynx et de l'intestin ou par la peau en contact avec une larme.

Dû au fait que le volume sanguin des enfants soit inférieur à celui des adultes, une concentration plus élevée dans la circulation doit être prise en compte. De plus, les nouveau-nés ont un système métabolique enzymatique immature et cela peut aboutir à une augmentation de la demi-vie d'élimination et des effets indésirables éventuels.

Des données limitées montrent que les taux plasmatiques de timolol chez les enfants après 0,25% dépassent largement ceux de l'adulte après 0,5%, surtout chez les nourrissons et sont supposés augmenter le risque d'effets secondaires, tels qu'un bronchospasme et une bradycardie.

**GELTIMLP 1mg/g gel ophtalmique en récipient unidose B/30 récipients unidoses de 0.4g :**

26/03/2012 : Rectificatif d'AMM : Mise à jour de la rubrique « 5.2 Propriétés pharmacocinétiques » du RCP

03/10/2013 : Rectificatif d'AMM : Mise à jour du RCP suite aux recommandations du CMDh concernant les agents bêta-bloquants utilisés par voie ophtalmique.

**Les modifications du RCP concernant le produit mentionné ci-dessus sont présentées dans le tableau suivant :**

<b>AVANT MODIFICATION</b>	<b>APRES MODIFICATION</b>
<p><b>5.2. Propriétés pharmacocinétiques</b></p> <p>Les données pharmacocinétiques, issues de l'essai comparatif réalisé chez des patients, suggèrent une exposition systémique négligeable, pas plus importante que celle obtenue avec un gel ophtalmique de timolol 0,1 % contenant un conservateur qui a servi de comparateur dans cette étude.</p> <p>Les concentrations plasmatiques restent en dehors du seuil de quantification (LOQ = 0,8 ng/ml) pour les deux gels ophtalmiques.</p> <p>Ceci permet d'anticiper un niveau de tolérance systémique du même ordre pour les deux gels ophtalmiques.</p>	<p><b>5.2. Propriétés pharmacocinétiques</b></p> <p>GELTIM LP 1mg/g gel ophtalmique est une formule sans conservateur.</p> <p>Une exposition systémique négligeable a été observée chez les patients traités avec GELTIM LP 1mg/g gel ophtalmique administré une fois par jour. Des données récentes, issues d'une étude de pharmacocinétique comparative (LQ = 0,146 ng/ml), ont démontré que la concentration plasmatique est généralement en dessous de la limite de quantification (LQ).</p>
<p><b>4.3. Contre-indications</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Il convient de garder à l'esprit les contre-indications des bêta-bloquants administrés par voie générale, bien que les effets systémiques des bêta-bloquants ne soient observés que de façon exceptionnelle après instillation oculaire :</li><li>• Hypersensibilité au maléate de timolol, à d'autres bêta-bloquants ou à l'un des excipients,</li><li>• asthme, bronchopneumopathies chroniques obstructives, antécédents d'asthme, hyper-réactivité bronchique et rhinite allergique sévère,</li><li>• insuffisance cardiaque non contrôlée par le traitement,</li></ul>	<p><b>4.3. Contre-indications</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Hypersensibilité à la substance active (maléate de timolol) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,</li><li>• Affection respiratoire réactionnelle incluant asthme bronchique ou antécédents d'asthme bronchique, broncho-pneumopathie chronique obstructive sévère.</li><li>• Bradycardie sinusale, maladie du sinus, bloc sino-auriculaire, blocs auriculo-ventriculaires du deuxième ou troisième degré non appareillés. Insuffisance cardiaque avérée, choc cardiogénique.</li><li>• Phéochromocytome non traité,</li></ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• choc cardiogénique,</li> <li>• blocs auriculo-ventriculaires des second et troisième degrés non appareillés,</li> <li>• angor de Prinzmetal,</li> <li>• maladie du sinus (y compris bloc sino-auriculaire),</li> <li>• bradycardie (&lt; 45-50 contractions par minute),</li> <li>• maladie de Raynaud et troubles circulatoires périphériques,</li> <li>• Phéochromocytome non traité,</li> <li>• hypotension,</li> <li>• Dystrophie cornéenne,</li> <li>• Association à la floctafénine (voir rubrique 4.5),</li> <li>• Association au sultopride (voir rubrique 4.5).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dystrophie cornéenne,</li> <li>• Association à la floctafénine (voir rubrique 4.5),</li> <li>• Association au sultopride (voir rubrique 4.5).</li> </ul>
<p><b>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b></p> <p>Comme c'est le cas pour tout traitement du glaucome, il est recommandé d'effectuer des contrôles réguliers de la pression intra-oculaire et de l'état de la cornée.</p> <p>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.</p> <p><i>Phéochromocytome traité</i></p> <p>Chez ces patients, les bêtabloquants ne doivent être prescrits qu'en association avec un traitement bloquant les alpha-adrénergiques. <i>1mg/g, gel ophtalmique en récipient unidose</i></p> <p><i>Maladies métaboliques</i></p> <p>Le traitement doit être donné avec précaution chez les patients en acidose métabolique.</p> <p><u>Porteurs de lentilles de contact</u></p> <p>Il existe un risque d'intolérance aux lentilles de contact par diminution de la sécrétion lacrymale liée d'une manière générale aux bêta-bloquants. Ce gel ophtalmique de timolol n'a pas été étudié chez les porteurs de lentilles de contact. Aussi, le port de lentilles doit être évité pendant l'utilisation de GELTIM LP 1mg/g, gel ophtalmique en récipient unidose.</p>	<p><b>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b></p> <p>Comme les autres médicaments ophtalmiques administrés localement, le timolol maléate est absorbé dans la circulation générale. Du fait de l'activité bêta-adrénergique du maléate de timolo, les mêmes types d'effets indésirables cardiovasculaires, pulmonaires et autres que ceux observés avec les bêta-bloquants administrés par voie générale peuvent survenir.</p> <p>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.</p> <p>Comme c'est le cas pour tout traitement du glaucome, il est recommandé d'effectuer des contrôles réguliers de la pression intra-oculaire et de l'état de la cornée.</p> <p>Dans le cas où GELTIM LP 1 mg/g, gel ophtalmique en récipient unidose est administré pour diminuer la pression intra-oculaire chez les patients ayant un glaucome par fermeture de l'angle, un myotique doit être associé.</p> <p>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.</p> <p><i>Affections cardiaques</i></p> <p>Chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire (par</p>

### *Psoriasis*

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

### *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.

### **Oculaires**

L'association de 2 collyres bêta-bloquants est déconseillée ([voir rubrique 4.2](#)).

Dans le cas où GELTIM LP 1 mg/g est administré pour diminuer la pression intra-oculaire chez les patients ayant un glaucome par fermeture de l'angle, un myotique doit être associé.

En effet, chez ces patients, l'objectif immédiat du traitement est la réouverture de l'angle, ce qui nécessite l'emploi d'un myotique afin d'obtenir une constriction pupillaire, le maléate de timolol n'ayant pas ou peu d'effet sur la pupille.

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).

### **Anesthésie générale**

Chez des patients devant subir une chirurgie de confort, un arrêt progressif des bêtabloquants oculaires doit être discuté.

### **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.

Ce médicament ne doit généralement pas être associé à certains antagonistes du calcium (bépridil, vérapamil, diltiazem) ([voir rubrique 4.5](#)).

exemple maladie coronarienne, angor de Prinzmetal et insuffisance cardiaque) et une hypotension, le traitement par des bêta-bloquants doit être évalué de façon critique et un traitement par d'autres substances actives doit être envisagé.

Les patients présentant des maladies cardiovasculaires doivent être surveillés pour détecter des signes d'aggravation de la maladie et d'effets indésirables.

En raison de leur effet dromotrope négatif, les bêta-bloquants ne doivent être administrés qu'avec prudence chez les patients présentant un bloc cardiaque du premier degré.

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

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

### *Affections vasculaires*

La prudence s'impose chez les patients présentant des troubles/affections sévères de la circulation périphérique (formes sévères de la maladie de Raynaud ou syndrome de Raynaud).

### *Phéochromocytome traité*

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

### *Affections respiratoires*

Des réactions respiratoires, y compris des décès dus à un bronchospasme chez des patients asthmatiques, ont été rapportées après l'administration de certains bêta-bloquants par voie ophtalmiques.

*GELTIM LP 1mg/g, gel ophtalmique en récipient unidose doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) légère ou modérée et uniquement si le bénéfice potentiel est supérieur au risque potentiel.*

### *Hypoglycémie/diabète*

Les bêta-bloquants doivent être administrés avec prudence chez les patients qui sont sujets à des épisodes d'hypoglycémie spontanée ou chez les patients présentant un diabète instable car les bêta-bloquants peuvent masquer les signes et symptômes d'une hypoglycémie aiguë.

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

La prudence est de rigueur lorsque le gel ophtalmique de timolol est utilisé avec des bêta-bloquants par voie générale.

#### **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.

#### **Maladies cardiovasculaires**

Etant donné l'effet dromotrope négatif des bêta-bloquants, ceux-ci ne doivent être administrés qu'avec prudence aux patients présentant un bloc auriculo-ventriculaire du premier degré, et si le patient présente une maladie du nœud sinusal ou une tension artérielle basse.

Il convient d'exclure la présence d'une insuffisance cardiaque avant de débuter un traitement. Les patients ayant des antécédents de maladie cardiaque sévères doivent être surveillés afin de détecter un signe précoce d'insuffisance cardiaque.

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

#### **Sujets âgés, insuffisants rénaux et/ou hépatiques**

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

#### **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.

#### **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, une anesthésie 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

#### **Maladies métaboliques**

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

#### **Affections cornéennes**

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

#### **Porteurs de lentilles de contact**

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

#### **Autres bêta-bloquants**

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

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

#### **Réactions anaphylactiques**

Pendant le traitement par des bêta-bloquants, les patients ayant des antécédents d'atopie ou de réaction anaphylactique sévère à différents allergènes peuvent être plus sensibles à une exposition répétée à ces allergènes et ne pas répondre à la dose usuelle d'adrénaline utilisée pour traiter les réactions anaphylactiques.

#### **Décollement choroïdien**

Un décollement choroïdien a été rapporté lors de l'administration d'un traitement visant à diminuer la sécrétion d'humeur aqueuse (par exemple timolol, acétazolamide) après une chirurgie filtrante.

#### **Arrêt du traitement**

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

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 systémique 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 aux catécholamines.

Dans certains cas, le traitement systémique bêta-bloquant ne peut être interrompu:

- 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;
- 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 le moins dépresseurs myocardiques possible et toute perte sanguine devrait être compensée.

### **Thyrotoxicose**

Les bêta-bloquants peuvent masquer certains signes, en particulier cardiovasculaires.

### *Sujets âgés, insuffisants rénaux et/ou hépatiques*

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

### *Psoriasis*

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

### *Anesthésie générale*

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

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

Bien que les quantités de bêta-bloquants passant dans la circulation systémique soient faibles après instillation oculaire, le risque d'interactions médicamenteuses existe.

Il convient donc de tenir compte des interactions observées avec les bêta-bloquants administrés par voie générale.

##### **Associations contre-indiquées**

###### **+ Floctafénine**

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

###### **+ Sultopride**

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. **1) Collyres**

Une surveillance ophtalmologique est nécessaire en cas de traitement concomitant par un collyre contenant de l'adrénaline (risque de mydriase).

###### **2) Autres médicaments**

##### **Associations déconseillées**

###### **+ Bépridil**

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

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

###### **+ Diltiazem**

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

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

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

Bien que les quantités de bêta-bloquants passant dans la circulation systémique soient faibles après instillation oculaire, le risque d'interactions médicamenteuses existe.

Il convient donc de tenir compte des interactions observées avec les bêta-bloquants administrés par voie générale.

**L'utilisation de GELTIM LP 1mg/g, gel ophtalmique en récipient unidose est contre-indiquée en association avec :**

###### **+ Floctafénine**

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

###### **+ Sultopride**

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

Il existe un risque d'effets additifs entraînant une hypotension et/ou une bradycardie marquée en cas d'administration concomitante par voie orale d'inhibiteurs calciques, d'agents bloquants bêta-adrénergiques, d'antiarythmiques (incluant l'amiodarone), de digitaliques, de parasymphomimétiques, de guanéthidine avec des solutions ophtalmiques contenant des bêta-bloquants.

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

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

défaillance cardiaque.

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

#### **+ Vérapamil**

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

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

#### ***Associations faisant l'objet de précautions d'emploi***

##### **+ Amiodarone**

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

Surveillance clinique et ECG.

##### **+ Anesthésiques volatils halogénés**

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

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

+ Une potentialisation des effets systémiques bêta-bloquants du gel ophtalmique et une augmentation des concentrations plasmatiques du bêta-bloquant ont été rapportées lors de l'association de bêta-bloquants en gel ophtalmique et de la quinidine, probablement en raison de l'inhibition du métabolisme du bêta-bloquant par la **quinidine** (décrit pour le timolol).

##### **+ Baclofène**

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

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



#### **+ Antihypertenseurs centraux**

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

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

#### **+ Insuline; sulfamides hypoglycémiant**

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

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

#### **+ Lidocaïne**

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

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

#### **+ Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes (sauf sultopride)**

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

Surveillance clinique et électrocardiographique.

#### **+ Propafénone**

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

Surveillance clinique et ECG.

#### ***Associations à prendre en compte***

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

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

majoré.

**+ Amifostine**

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

**+ Antidépresseurs imipraminiques; Neuroleptiques**

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

**+ Anti-inflammatoires non stéroïdiens**

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

**+ Autres bradycardisants**

Risque de bradycardie excessive (addition des effets).

**+ Dihydropyridines**

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

**+ Dipyridamole**

Avec dipyridamole IV: majoration de l'effet antihypertenseur.

**+ Pilocarpine**

Risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants).

#### 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'effets tératogène.*

*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.*

*Les bêta-bloquants réduisent les échanges placentaires; par conséquent, des morts fœtales ou des naissances prématurées peuvent arriver.*

*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, 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

Le timolol est excrété 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, par mesure de sécurité, il est préférable d'éviter l'allaitement en cas de nécessité de traitement.

#### 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

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

Les études épidémiologiques n'ont pas révélé d'effets malformatifs mais montrent un risque de retard de croissance intra-utérine en cas d'administration de bêta-bloquants par voie orale. De plus, des signes et symptômes de blocage bêta-adrénergique (par exemple bradycardie, hypotension, détresse respiratoire et hypoglycémie) ont été observés chez des nouveaux-nés de mères traitées par des bêta-bloquants jusqu'à l'accouchement. Si GELTIM LP 1mg/g, gel ophtalmique en récipient unidose est administré jusqu'à l'accouchement, le nouveau-né doit être surveillé étroitement pendant les premiers jours de vie.

##### Allaitement

Les bêta-bloquants sont excrétés dans le lait maternel. Cependant, aux doses thérapeutiques de timolol contenu dans le collyre, il est improbable que des quantités suffisantes soient présentes dans le lait maternel pour induire des symptômes cliniques de blocage bêta-adrénergique chez le nourrisson. Pour réduire l'absorption systémique, voir rubrique 4.2.

#### 4.8. Effets indésirables

Biologie:

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.

Comme c'est le cas de tout médicament ophtalmique topique, le timolol en gel peut passer dans la circulation systémique. Des effets indésirables observés avec les bêta-bloquants par voie orale peuvent survenir.

##### **Troubles du système immunitaire:**

Signes et symptômes d'une réaction allergique comprenant une anaphylaxie, un angio-œdème, une urticaire, et rash érythémateux.

##### **Troubles du métabolisme et de la nutrition:**

Hypoglycémie.

##### **Troubles du système nerveux et psychiatriques:**

Céphalée, étourdissements, augmentation des signes et symptômes de myasthénie grave.

Dépression, insomnie, cauchemars, diminution de la libido,.

##### **Troubles oculaires:**

Signes et symptômes d'irritation oculaire comprenant brûlure modérée ou sensation de picotement en début de traitement, blépharite, kératite, diminution de la sensibilité cornéenne, et sécheresse oculaire.

Troubles visuels comprenant vision trouble, des modifications de la réfraction (dus parfois à l'arrêt du traitement par les myotiques), ptosis, diplopie, décollement de la choroïde (suite à une chirurgie filtrante).

##### **Troubles cardiovasculaires:**

Syncope, palpitations, arythmie, bradycardie, hypotension, insuffisance cardiaque, bloc auriculo-ventriculaire, ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire ou intensification d'un bloc auriculo-ventriculaire existant, claudication, phénomène de Raynaud, refroidissement des extrémités.

#### 4.8. Effets indésirables

Comme les autres médicaments ophtalmiques administrés localement, le maléate de timolol est absorbé dans la circulation générale. Cela peut provoquer des effets indésirables similaires à ceux observés avec les bêta-bloquants systémiques. L'incidence d'effets indésirables systémiques après une instillation locale est plus faible qu'en cas d'administration par voie générale.

Les effets indésirables cités incluent les effets observés avec la classe des bêta-bloquants ophtalmiques.

##### **Affections du système immunitaire :**

Réactions allergiques systémiques incluant angio-œdème, urticaire, rash localisé et généralisé, prurit, réaction anaphylactique.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Hypoglycémie.

##### **Affections psychiatriques :**

Insomnie, dépression, cauchemars, perte de mémoire.

##### **Affections du système nerveux :**

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

##### **Affections oculaires :**

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

##### **Affections cardiaques :**

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

##### **Affections vasculaires :**

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

<p><b><u>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux:</u></b></p> <p>Dyspnée, toux, bronchospasme (surtout chez les patients ayant une bronchopneumopathie obstructive).</p> <p><b><u>Troubles gastro-intestinaux:</u></b></p> <p>Dyspepsie, sécheresse buccale, nausée, vomissements, diarrhée, gastralgie.</p> <p><b><u>Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés:</u></b></p> <p>Alopécie.</p> <p>Symptômes cutanés multiples incluant urticaire, réactions d'hypersensibilité, angio-œdème (œdème angioneurotique), éruptions érythémateuses cutanées, éruptions psoriasiformes ou aggravation d'un psoriasis (<a href="#">voir rubrique 4.4</a>).</p> <p><b><u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration:</u></b></p> <p>Fatigue, asthénie, douleurs thoraciques.</p>	<p>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :</p> <p>Bronchospasme (surtout chez les patients présentant une maladie bronchospastique préexistante), dyspnée, toux.</p> <p><b>Affections gastro-intestinales :</b></p> <p>Dysgueusie, nausées, dyspepsie, diarrhée, sécheresse buccale, douleurs abdominales, vomissements.</p> <p><b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané :</b></p> <p>Alopécie, éruptions psoriasiformes ou aggravation d'un psoriasis, rash.</p> <p><b>Affections musculo-squelettiques et systémiques :</b></p> <p>Myalgies, lupus érythémateux disséminé.</p> <p><b>Affections des organes de reproduction et du sein :</b></p> <p>Dysfonction sexuelle, diminution de la libido, impuissance.</p> <p><b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration :</b></p> <p>Asthénie/fatigue.</p> <p><b>Investigations:</b></p> <p>Anticorps antinucléaires positifs.</p> <p><b>Déclaration des effets indésirables suspectés</b></p> <p>La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et le réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <a href="http://www.ansm.sante.fr">www.ansm.sante.fr</a></p>
--	---

Une variation de type II modifiant le RCP (rubrique 4.5 – Interactions) a été approuvée par le *Reference Member State* le 28 Mai 2014 pour le produit GELTIM LP 1mg/g gel ophtalmique en récipient unidose. Cette variation n'est pas encore approuvée au niveau National. **Les modifications du RCP proposées sont les suivantes :**

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

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

Bien que les quantités de bêta-bloquants passant dans la circulation systémique soient faibles après instillation oculaire, le risque d'interactions médicamenteuses existe.

Il convient donc de tenir compte des interactions observées avec les bêta-bloquants administrés par voie générale.

**L'utilisation de GELTIM LP 1mg/g, gel ophtalmique en récipient unidose est contre-indiquée en association avec :**

##### **+ Floctafénine**

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

##### **+ Sultopride**

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Il existe un risque d'effets additifs entraînant une hypotension et/ou une bradycardie marquée en cas d'administration concomitante par voie orale d'inhibiteurs calciques, d'agents bloquants bêta-adrénergiques, d'antiarythmiques (incluant l'amiodarone), de digitaliques, de parasympathomimétiques, de guanéthidine avec des solutions ophtalmiques contenant des bêta-bloquants.

Une potentialisation du blocage

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

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

Bien que les quantités de bêta-bloquants passant dans la circulation systémique soient faibles après instillation oculaire, le risque d'interactions médicamenteuses existe.

Il convient donc de tenir compte des interactions observées avec les bêta-bloquants administrés par voie générale.

Il existe un risque d'effets additifs entraînant une hypotension et/ou une bradycardie marquée en cas d'administration concomitante par voie orale d'inhibiteurs calciques, d'agents bloquants bêta-adrénergiques, d'antiarythmiques (incluant l'amiodarone), de digitaliques, de parasympathomimétiques, de guanéthidine avec des solutions ophtalmiques contenant des bêta-bloquants.

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

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

##### **Associations déconseillées (voir rubrique 4.4.)**

##### **+ Bépridil**

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

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

##### **+ Diltiazem**

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

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

##### **+ Vérapamil**

Troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-

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

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

auriculaire et auriculo-ventriculaire et défaillance cardiaque (synergie d'effets).

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

#### **+ Fingolimod**

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

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

#### ***Associations faisant l'objet de précautions d'emploi***

##### **+ Amiodarone**

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

Une surveillance clinique et ECG est recommandée.

##### **+ Antiarythmiques de classe I (sauf lidocaïne)**

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

Une surveillance clinique et ECG est recommandée.

##### **+ Anesthésiques volatils halogénés**

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

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

##### **+ Baclofène**

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

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

##### **+ Antihypertenseurs centraux**

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

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

**+ Insuline ; agents hypoglycémiants oraux ; Glinides ; Gliptines**

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

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

**+ Lidocaïne**

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

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

**+ Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes**

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

Une surveillance clinique et ECG est recommandée.

**+ Propafénone**

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

Une surveillance clinique et ECG est recommandée.

***Associations à prendre en compte***

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

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

**+ Amifostine**

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

**+ Antidépresseurs imipraminiques**

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

**+ Neuroleptiques**

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.



	<p>Effet vasodilatateur et risque d'hypotension, notamment orthostatique (effets additionnels).</p> <p><b>+ Anti-inflammatoires non stéroïdiens</b></p> <p>Réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec la phénylbutazone).</p> <p><b>+ Autres bradycardisants</b></p> <p>Risque de bradycardie excessive (effets cumulatifs).</p> <p><b>+ Dihydropyridines</b></p> <p>Hypotension, défaillance cardiaque chez les patients en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (addition des effets inotropes négatifs). Le bêta-bloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive.</p> <p><b>+ Dipyridamole</b></p> <p>Avec dipyridamole par voie intraveineuse: majoration de l'effet antihypertenseur.</p> <p><b>+ Pilocarpine (pour usage systémique)</b></p> <p>Risque de bradycardie excessive (cumulation des effets bradycardisants).</p> <p><b>+ Dérivés nitrés et associés</b></p> <p>Amélioration de risque de l'hypotension, notamment orthostatique</p>
--	--