 RENA	RENA EXPORTS PRIVATE LIMITED
	TIMOROL EYE DROPS (TIMOLOL EYE DROPS BP 0.5% w/v)
Module-I	ADMINISTRATIVE INFORMATION

Résumé des caractéristiques du produit (RCP)

1. Dénomination du médicament

- (a) **Nom du produit :** TIMOROL, collyre
Nom générique : Timolol collyre BP 0,5 % p/v
- (b) **Concentration :** Timolol 0,5 % p/v
- (c) **Forme pharmaceutique :** Collyre

2. Composition qualitative et quantitative :

Maléate de Timolol BP
Equivalent à Timolol..... 0,5% p/v
Chlorure de benzalkonium NF..... 0,01% p/v
(comme conservateur)
Solution aqueuse stérile.....Q.S.

3. Forme pharmaceutique :

Collyre

4. Particularités cliniques

(a) Indications thérapeutiques

Le timolol est un agent bloquant les bêta-adrénorécepteurs utilisé par voie topique pour réduire la pression intra-oculaire élevée dans diverses conditions, notamment les suivantes :

- Patients souffrant d'hypertension oculaire
- Patients atteints de glaucome chronique à angle ouvert, y compris les patients aphaques.
- Patients avec un glaucome secondaire.

Posologie


Le traitement recommandé est une goutte de solution à 0,5 % dans l'œil affecté, deux fois par jour.

Le timolol peut être utilisé avec un ou plusieurs autres agents pour abaisser la pression intra-oculaire. L'utilisation de deux bêta-bloquants topiques n'est pas recommandée.

La pression intraoculaire doit être réévaluée environ quatre semaines après le début du traitement car la réponse au collyre Timolol peut prendre quelques semaines pour se stabiliser.

Si la pression intra-oculaire est maintenue à des niveaux satisfaisants, de nombreux patients peuvent alors être placés sous un traitement quotidien.

Transfert depuis d'autres agents

 RENA	RENA EXPORTS PRIVATE LIMITED
	TIMOROL EYE DROPS (TIMOLOL EYE DROPS BP 0.5% w/v)
Module-I	ADMINISTRATIVE INFORMATION

Lorsqu'un autre agent bêta-bloquant topique est utilisé, interrompez son utilisation après une journée complète de traitement et commencez le traitement avec le collyre Timolol 0,5 % le jour suivant en instillant une goutte dans chaque œil affecté deux fois par jour.

Lors du transfert d'un patient à partir d'un seul agent antiglaucomateux autre qu'un agent bêta-bloquant topique, continuer l'agent et ajouter une goutte de Timolol collyre 0,5 % dans chaque œil affecté deux fois par jour. Le jour suivant, arrêtez complètement l'agent précédent et continuez avec le collyre Timolol.

Personnes âgées

L'utilisation du maléate de timolol chez les patients âgés a fait l'objet d'une large expérience. Les recommandations posologiques données ci-dessus reflètent les données cliniques issues de cette expérience.

Population pédiatrique :

En raison des données limitées, l'utilisation du Timolol ne peut être recommandée dans le glaucome primaire congénital et le glaucome primaire juvénile que pendant une période transitoire, en attendant qu'une décision soit prise sur une approche chirurgicale et en cas d'échec de la chirurgie, en attendant d'autres options.

Posologie :

Les cliniciens doivent fortement évaluer les risques et les avantages lorsqu'ils envisagent un traitement médical par Timolol chez les patients pédiatriques. Une anamnèse pédiatrique détaillée et un examen visant à déterminer la présence d'anomalies systémiques doivent précéder l'utilisation du Timolol.

Aucune recommandation de dosage spécifique ne peut être donnée car les données cliniques sont limitées.

Toutefois, si le bénéfice l'emporte sur le risque, il est recommandé d'utiliser la plus faible concentration d'agent actif disponible une fois par jour. Si la PIO n'a pas pu être suffisamment contrôlée, il convient d'envisager une augmentation prudente de la dose jusqu'à un maximum de deux gouttes par jour et par œil affecté. En cas d'application deux fois par jour, un intervalle de 12 heures doit être privilégié.

En outre, les patients, en particulier les nouveau-nés, doivent être étroitement surveillés après la première dose pendant une à deux heures au cabinet et faire l'objet d'une surveillance étroite des effets secondaires oculaires et systémiques.


En ce qui concerne l'utilisation pédiatrique, la concentration de 0,1% de l'agent actif pourrait déjà être suffisante.

Durée du traitement :

Pour un traitement transitoire dans la population pédiatrique.

Mode d'administration :

En utilisant l'occlusion nasolacrurale ou en fermant les paupières pendant 2 minutes, l'absorption systémique est réduite. Cela peut entraîner une diminution des effets secondaires systémiques et une augmentation de l'activité locale.

 RENA	RENA EXPORTS PRIVATE LIMITED
	TIMOROL EYE DROPS (TIMOLOL EYE DROPS BP 0.5% w/v)
Module-I	ADMINISTRATIVE INFORMATION

Les patients doivent être informés qu'il faut éviter que l'embout du récipient distributeur entre en contact avec l'œil ou les structures environnantes.

Les patients doivent également être informés que les solutions oculaires, si elles ne sont pas manipulées correctement, peuvent être contaminées par des bactéries communes connues pour provoquer des infections oculaires. L'utilisation de solutions contaminées peut entraîner des lésions oculaires graves et une perte de vision.

(c) Contre-indications

- Choc cardiogénique
 - Insuffisance cardiaque manifeste
 - Bloc auriculo-ventriculaire du deuxième et du troisième degré non contrôlé par un stimulateur cardiaque.
 - Bradycardie sinusale, syndrome du sinus malade bloc sino-auriculaire
 - Maladie réactive des voies respiratoires, y compris l'asthme bronchique ou des antécédents d'asthme bronchique.
 - Présence ou antécédents de maladie pulmonaire obstructive chronique grave
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients énumérés à la section 6(a) ou à d'autres agents bêta-bloquants.


(d) Avertissements spéciaux et précautions d'emploi

Comme d'autres médicaments ophtalmiques appliqués par voie topique, le timolol est absorbé par voie systémique. En raison du composant bêta-adrénergique, le timolol, les mêmes types d'effets indésirables cardiovasculaires, pulmonaires et autres observés avec les bêta-bloquants systémiques peuvent survenir. L'incidence des effets indésirables systémiques après une administration ophtalmique topique est plus faible que pour une administration systémique. Pour réduire l'absorption systémique.

Troubles cardiaques :

Chez les patients souffrant de maladies cardiovasculaires (par exemple, maladie coronarienne, angor de Prinzmetal et insuffisance cardiaque) et d'hypotension, le traitement par les bêta-bloquants doit être évalué de manière critique et le traitement par d'autres substances actives doit être envisagé. Les patients atteints de maladies cardiovasculaires doivent être surveillés afin de détecter les signes de détérioration de ces maladies et les effets indésirables.

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

 RENA	RENA EXPORTS PRIVATE LIMITED
	TIMOROL EYE DROPS (TIMOLOL EYE DROPS BP 0.5% w/v)
Module-I	ADMINISTRATIVE INFORMATION

L'insuffisance cardiaque doit être correctement contrôlée avant de commencer le traitement par Timolol (collyre). Les patients ayant des antécédents de maladie cardiaque sévère doivent être surveillés pour détecter les signes d'insuffisance cardiaque et leur pouls doit être contrôlé.

Troubles vasculaires

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

Troubles 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 ophtalmiques.

Le collyre Timolol doit être utilisé avec prudence, chez les patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) légère/modérée et uniquement si le bénéfice potentiel l'emporte sur le risque potentiel.

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 labile, car les bêta-bloquants peuvent masquer les signes et symptômes d'une hypoglycémie aiguë.

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

Maladies de la cornée

Les bêta-bloquants ophtalmiques peuvent induire une sécheresse des yeux. Les patients souffrant de maladies de la cornée doivent être traités avec prudence.


Autres agents bêta-bloquants

L'effet sur la pression intra-oculaire ou les effets connus du bêta-blocage systémique peuvent être potentialisés lorsque le timolol est administré aux patients recevant déjà un bêta-bloquant systémique. La réponse de ces patients doit être étroitement surveillée. L'utilisation de deux bêta-bloquants topiques n'est pas recommandée.

On a signalé des cas d'éruptions cutanées et/ou de sécheresse oculaire associés à l'utilisation de médicaments bloquant les bêta-adrénorécepteurs. L'incidence rapportée est faible et dans la plupart des cas, les symptômes ont disparu à l'arrêt du traitement. L'arrêt du médicament doit être envisagé si une telle réaction n'est pas explicable autrement. L'arrêt d'un traitement impliquant un bêta-blocage doit être progressif.

Détachement choroïdien

Un décollement choroïdien a été rapporté lors de l'administration d'un traitement supprimeur d'eau (par exemple timolol, acétazolamide) après des procédures de filtration.

 RENA	RENA EXPORTS PRIVATE LIMITED
	TIMOROL EYE DROPS (TIMOLOL EYE DROPS BP 0.5% w/v)
Module-I	ADMINISTRATIVE INFORMATION

Anesthésie chirurgicale

Les préparations ophtalmologiques bêta-bloquantes peuvent bloquer les effets bêta-agonistes systémiques, par exemple de l'épinéphrine (adrénaline). L'anesthésiste doit être informé lorsque le patient reçoit du timolol.

Les gouttes ophtalmiques de timolol ont été généralement bien tolérées chez les patients atteints de glaucome portant des lentilles de contact dures conventionnelles. Le collyre Timolol n'a pas été étudié chez les patients portant des lentilles faites d'un matériau autre que le polyméthacrylate de méthyle (PMMA), qui est utilisé pour fabriquer des lentilles de contact dures.

La solution de collyre Timolol contient du chlorure de benzalkonium comme conservateur qui peut se déposer dans les lentilles de contact souples ; par conséquent, le collyre Timolol ne doit pas être utilisé pendant le port de ces lentilles. Les lentilles doivent être retirées avant l'instillation des gouttes et ne doivent pas être remises avant 15 minutes après l'utilisation.

Il a été signalé que le chlorure de benzalkonium provoque une irritation des yeux, des symptômes de sécheresse oculaire et peut affecter le film lacrymal et la surface de la cornée. Il doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant de sécheresse oculaire et chez les patients dont la cornée peut être compromise. Les patients doivent être surveillés en cas d'utilisation prolongée.

Chez les patients atteints de glaucome à angle fermé, l'objectif immédiat du traitement est de rouvrir l'angle. Cela nécessite de resserrer la pupille avec un miotique. Le Timolol a peu ou pas d'effet sur la pupille. Lorsque le collyre Timolol est utilisé pour réduire la pression intra-oculaire élevée dans le cas d'un glaucome à angle fermé, il doit être utilisé avec un miotique et non seul.


Les patients doivent être informés qu'en cas d'affection oculaire intercurrente (par exemple, traumatisme, chirurgie oculaire ou infection), ils doivent immédiatement demander l'avis de leur médecin concernant la poursuite de l'utilisation du présent récipient multidose.

On a signalé des cas de kératite bactérienne associés à l'utilisation de récipients multidoses de produits ophtalmiques topiques. Ces récipients avaient été contaminés par inadvertance par des patients qui, dans la plupart des cas, présentaient une maladie cornéenne concomitante ou une perturbation de la surface épithéliale oculaire.

Réactions anaphylactiques

Lors de la prise de bêta-bloquants, les patients ayant des antécédents d'atopie ou de réaction anaphylactique sévère à divers allergènes peuvent être plus réactifs à des tests répétés avec ces allergènes et ne pas répondre à la dose habituelle d'épinéphrine (adrénaline) utilisée pour traiter les réactions anaphylactiques.

Population pédiatrique :

 RENA	RENA EXPORTS PRIVATE LIMITED
	TIMOROL EYE DROPS (TIMOLOL EYE DROPS BP 0.5% w/v)
Module-I	ADMINISTRATIVE INFORMATION

Les solutions de timolol doivent généralement être utilisées avec précaution chez les jeunes patients atteints de glaucome.

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

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

(e) Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Aucune étude spécifique sur les interactions médicamenteuses n'a été réalisée avec le maléate de timolol.

Il existe un risque d'effets additifs entraînant une hypotension et/ou une bradycardie marquée lorsque la solution ophtalmique de bêta-bloquants est administrée en même temps que des inhibiteurs calciques oraux, des bêta-bloquants, des antiarythmiques (y compris l'amiodarone), des glycosides digitaliques, des alcaloïdes de rauwolfia, des parasympathomimétiques, de la guanéthidine.


Bien que le Timolol seul ait peu ou pas d'effet sur la taille de la pupille, une mydriase résultant de l'utilisation concomitante de bêta-bloquants ophtalmiques et d'épinéphrine (adrénaline) a été rapportée occasionnellement.

Une potentialisation du bêta-blocage systémique (par exemple, diminution de la fréquence cardiaque, dépression) a été rapportée lors d'un traitement combiné avec des inhibiteurs du CYP2D6 (par exemple, quinidine, fluoxétine, paroxétine) et le timolol.

Les bêta-bloquants oraux peuvent exacerber l'hypertension de rebond qui peut suivre l'arrêt de la clonidine.

Une surveillance étroite du patient est recommandée lorsqu'un bêta-bloquant est administré à des patients recevant des médicaments épuisant les catécholamines tels que la réserpine, en raison d'effets additifs possibles et de la production d'une hypotension et/ou d'une bradycardie marquée, pouvant produire des vertiges, une syncope ou une hypotension posturale.

Les antagonistes des canaux calciques oraux peuvent être utilisés en association avec des bêta-bloquants lorsque la fonction cardiaque est normale, mais doivent être évités chez les patients dont la fonction cardiaque est altérée.

 RENA	RENA EXPORTS PRIVATE LIMITED
	TIMOROL EYE DROPS (TIMOLOL EYE DROPS BP 0.5% w/v)
Module-I	ADMINISTRATIVE INFORMATION

Il existe un risque d'hypotension, de troubles de la conduction AV et d'insuffisance ventriculaire gauche chez les patients recevant un bêta-bloquant lorsqu'un inhibiteur calcique oral est ajouté au régime de traitement. La nature de tout effet indésirable cardiovasculaire tend à dépendre du type d'inhibiteur calcique utilisé. Les dérivés de la dihydropyridine, comme la nifédipine, peuvent entraîner une hypotension, tandis que le vérapamil ou le diltiazem ont une plus grande propension à entraîner des troubles de la conduction AV ou une insuffisance ventriculaire gauche lorsqu'ils sont utilisés avec un bêta-bloquant.

Les inhibiteurs calciques intraveineux doivent être utilisés avec prudence chez les patients recevant des bêta-bloquants.

L'utilisation concomitante de bêtabloquants et de digitaliques avec le diltiazem ou le vérapamil peut avoir des effets additifs en prolongeant le temps de conduction AV.

(f) Grossesse et allaitement

Grossesse


Il n'existe pas de données adéquates concernant l'utilisation du maléate de timolol chez la femme enceinte. Le timolol ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue. Pour réduire l'absorption systémique, voir rubrique 4(b). Les études épidémiologiques n'ont pas révélé d'effets malformatifs mais montrent un risque de retard de croissance intra-utérin lorsque les bêta-bloquants sont administrés par voie orale. De plus, des signes et symptômes de bêta-blocage (par exemple bradycardie, hypotension, détresse respiratoire et hypoglycémie) ont été observés chez le nouveau-né lorsque les bêta-bloquants ont été administrés jusqu'à l'accouchement. Si le collyre Timolol est administré jusqu'à l'accouchement, le nouveau-né doit être surveillé attentivement pendant les premiers jours de vie.

Allaitement maternel

Le Timolol est détectable dans le lait maternel. La décision des mères qui allaitent, soit d'arrêter de prendre du Timolol, soit d'arrêter l'allaitement, doit être basée sur l'importance du médicament pour la mère.

(g) Effets sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines

Le Timolol a des effets secondaires possibles tels que des vertiges, des troubles visuels, des modifications de la réfraction, une diplopie, un ptosis, des épisodes

 RENA	RENA EXPORTS PRIVATE LIMITED
	TIMOROL EYE DROPS (TIMOLOL EYE DROPS BP 0.5% w/v)
Module-I	ADMINISTRATIVE INFORMATION

fréquents de vision floue légère et transitoire et une fatigue pouvant affecter la capacité de certains patients à conduire ou à utiliser des machines.

(h) Effets indésirables

Comme d'autres médicaments ophtalmiques appliqués par voie topique, le timolol est absorbé dans la circulation systémique. Cela peut provoquer des effets indésirables similaires à ceux observés avec les agents bêta-bloquants systémiques. L'incidence des effets indésirables systémiques après une administration ophtalmique topique est plus faible que pour une administration systémique. Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors de l'administration oculaire de cette formulation ou d'autres formulations de maléate de timolol, soit lors d'essais cliniques, soit depuis la commercialisation du médicament. Des effets secondaires supplémentaires ont été rapportés lors d'expériences cliniques avec le maléate de timolol systémique, et peuvent être considérés comme des effets potentiels du maléate de timolol ophtalmique. Sont également listés les effets indésirables observés dans la classe des bêta-bloquants ophtalmiques et pouvant potentiellement survenir avec le Timolol.

Troubles oculaires :

Oculaire ; Signes et symptômes d'irritation oculaire (par exemple brûlure, picotement, démangeaison, larmolement, rougeur), conjonctivite, blépharite, kératite, sécheresse oculaire, diminution de la sensibilité de la cornée, vision floue, érosion cornéenne. Troubles de la vision, y compris des modifications de la réfraction (dues à l'arrêt du traitement miotique dans certains cas), diplopie, ptosis et décollement choroïdien après une chirurgie filtrante (voir rubrique 4.d), Des cas de calcification cornéenne ont été signalés très rarement en association avec l'utilisation de collyres contenant des phosphates chez certains patients dont la cornée était fortement endommagée.


Troubles de l'oreille et du labyrinthe

oculaire : acouphènes.

Troubles cardiaques :

Oculaires : Bradycardie, douleur thoracique, palpitations, œdème, arythmie, insuffisance cardiaque congestive, bloc auriculo-ventriculaire, arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque.

Systémique: Bloc auriculo-ventriculaire (deuxième ou troisième degré), bloc sino-atrial, œdème pulmonaire, aggravation de l'insuffisance artérielle, aggravation de l'angine de poitrine, vasodilatation.

 RENA	RENA EXPORTS PRIVATE LIMITED
	TIMOROL EYE DROPS (TIMOLOL EYE DROPS BP 0.5% w/v)
Module-I	ADMINISTRATIVE INFORMATION

Troubles vasculaires :

Oculaire ; Hypotension, phénomène de Raynaud, mains et pieds froids, claudication intermittente.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :

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

Systemique: rales.

Troubles généraux et conditions du site d'administration :

Oculaire : Asthénie, fatigue.

Systemique: Douleur aux extrémités, diminution de la tolérance à l'effort.

Troubles gastro-intestinaux :

Oculaire : Dysgueusie, nausées, dyspepsie, diarrhée, bouche sèche, douleurs abdominales, vomissements.

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané :

Oculaire : Alopecie, éruption psoriasiforme ou exacerbation du psoriasis, éruption cutanée.

Systemique: Transpiration, dermatite exfoliative.

Troubles du système immunitaire

Oculaire : Lupus érythémateux systémique, prurit.

Systemique: Signes et symptômes des réactions allergiques, y compris l'anaphylaxie, l'angioedème, l'urticaire, l'éruption cutanée localisée et généralisée, la réaction anaphylactique.

Troubles psychiatriques

Oculaire : Dépression, insomnie, cauchemars, perte de mémoire, hallucination.

Systemique: Diminution de la concentration, augmentation des rêves.

Troubles du système nerveux

Oculaire : Syncope, accident vasculaire cérébral, ischémie cérébrale, céphalées, vertiges, augmentation des signes et symptômes de la myasthénie, paresthésie.

Systemique: Vertiges, faiblesse locale.



RENA EXPORTS PRIVATE LIMITED

TIMOROL EYE DROPS
(TIMOLOL EYE DROPS BP 0.5% w/v)

Module-I

ADMINISTRATIVE INFORMATION

Troubles du système reproductif et du sein :

Oculaire ; Dysfonctionnement sexuel tel que l'impuissance, la baisse de la libido. Maladie de la Peyronie.

Systémique: Difficultés de miction.

Oculaire : Hypoglycémie.

Systémique: Hyperglycémie.

Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif :

Oculaire : Myalgie.

Systémique: Arthralgie.

Troubles du système sanguin et lymphatique

Systémique: Purpura non thrombocytopénique.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

(i) Surdosage

Symptômes

Des cas de surdosage par inadvertance avec le collyre Timolol ont été rapportés, entraînant des effets systémiques similaires à ceux observés avec les bêta-bloquants systémiques, tels que vertiges, céphalées, essoufflement, bradycardie, hypotension, bronchospasme, insuffisance cardiaque aiguë et arrêt cardiaque (voir rubrique 4.h).

Gestion


En cas de surdosage, les mesures suivantes doivent être envisagées :

1 Lavage gastrique, en cas d'ingestion. Des études ont montré que le timolol ne se dialyse pas facilement.

2 Bradycardie symptomatique : Le sulfate d'atropine, 0,25 à 2 mg par voie intraveineuse, doit être utilisé pour induire un blocage vagal. Si la bradycardie persiste, le chlorhydrate d'isoprénaline par voie intraveineuse doit être administré avec précaution. Dans les cas réfractaires, l'utilisation d'un stimulateur cardiaque peut être envisagée.

3 Hypotension : Un agent presseur sympathomimétique tel que la dopamine, la dobutamine ou la noradrénaline doit être utilisé. Dans les cas réfractaires, l'utilisation de glucagon s'est avérée utile.

4 Bronchospasme : Le chlorhydrate d'isoprénaline doit être utilisé. Un traitement complémentaire par aminophylline peut être envisagé.

 RENA	RENA EXPORTS PRIVATE LIMITED
	TIMOROL EYE DROPS (TIMOLOL EYE DROPS BP 0.5% w/v)
Module-I	ADMINISTRATIVE INFORMATION

5 Insuffisance cardiaque aiguë : Un traitement conventionnel à base de digitaline, de diurétiques et d'oxygène doit être instauré immédiatement. Dans les cas réfractaires, l'utilisation d'aminophylline par voie intraveineuse est suggérée. Ce traitement peut être suivi, si nécessaire, par l'administration de glucagon qui s'est avéré utile.

6 Bloc cardiaque (deuxième ou troisième degré) : Il faut utiliser du chlorhydrate d'isoprénaline ou un stimulateur cardiaque.

5. Propriétés pharmacologiques

(a) Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : Ophtalmologiques, préparations et miotiques antiglaucomateux, agents bêta-bloquants, code ATC : S01ED01.

Mécanisme d'action

Le maléate de timolol est un agent bloquant non sélectif des récepteurs bêta-adrénergiques qui n'a pas d'activité sympathomimétique intrinsèque significative, de dépresseur direct du myocarde ou d'anesthésique local. Le maléate de timolol se combine de manière réversible avec le récepteur bêta-adrénergique, ce qui inhibe la réponse biologique habituelle qui se produirait lors de la stimulation de ce récepteur. Cet antagonisme compétitif spécifique bloque la stimulation de l'activité stimulante (agoniste) bêta-adrénergique, que celle-ci provienne d'une source endogène ou exogène. L'inversion de ce blocage peut être réalisée en augmentant la concentration de l'agoniste, ce qui rétablira la réponse biologique habituelle.


Efficacité et sécurité cliniques

Contrairement aux myotiques, le Timolol en collyre réduit la PIO avec peu ou pas d'effet sur l'accommodation ou la taille de la pupille. Chez les patients atteints de cataracte, l'incapacité à voir autour des opacités lenticulaires lorsque la pupille est rétrécie est évitée. Lors du passage d'un miotique à un collyre au Timolol, une réfraction peut être nécessaire lorsque les effets du miotique sont passés.

Une diminution de la réponse après un traitement prolongé par Timolol collyre a été rapportée chez certains patients.

Population pédiatrique :

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

 RENA	RENA EXPORTS PRIVATE LIMITED
	TIMOROL EYE DROPS (TIMOLOL EYE DROPS BP 0.5% w/v)
Module-I	ADMINISTRATIVE INFORMATION

(b) Propriétés pharmacocinétiques

Le début de la réduction de la pression intra-oculaire peut être détecté dans la demi- heure qui suit une dose unique. L'effet maximal se produit en une ou deux heures ; une baisse significative de la PIO peut être maintenue jusqu'à 24 heures avec une seule dose.

Population pédiatrique :

Comme l'ont déjà confirmé les données concernant les adultes, 80 % de chaque collyre passe par le système nasolacrimal où il peut être rapidement absorbé dans la circulation générale via la muqueuse nasale, la conjonctive, le canal nasolacrimal, l'oropharynx et l'intestin, ou la peau à partir du trop-plein de larmes.

Le volume sanguin des enfants étant inférieur à celui des adultes, il faut tenir compte d'une concentration circulatoire plus élevée. En outre, les nouveau-nés ont des voies enzymatiques métaboliques immatures, ce qui peut entraîner une augmentation de la demi-vie d'élimination et une potentialisation des effets indésirables.

Des données limitées montrent que les taux plasmatiques de timolol chez les enfants après l'administration de 0,25 % dépassent largement ceux des adultes après l'administration de 0,5 %, en particulier chez les nourrissons, et sont présumés augmenter le risque d'effets secondaires tels que le bronchospasme et la bradycardie.

(c) Données de sécurité précliniques

Aucun effet oculaire indésirable n'a été observé chez les lapins et les chiens auxquels on a administré du Timolol par voie topique dans des études d'une durée de un et deux ans, respectivement. La DL₅₀ orale du médicament est de 1 190 et 900 mg/kg chez les souris femelles et les rats femelles, respectivement.

Carcinogénèse, mutagenèse, altération de la fertilité.

Dans une étude de deux ans sur le maléate de timolol administré par voie orale à des rats, on a observé une augmentation statistiquement significative ($p \leq 0,05$) de l'incidence des phéochromocytomes surrenaliens chez les rats mâles ayant reçu 300 mg/kg/jour (300 fois la dose orale maximale recommandée chez l'homme). Des différences similaires n'ont pas été observées chez les rats ayant reçu des doses orales équivalentes à 25 ou 100 fois la dose orale maximale recommandée chez l'homme.

Dans une étude orale à vie chez la souris, on a observé une augmentation statistiquement significative ($p \leq 0,05$) de l'incidence des tumeurs pulmonaires bénignes et malignes, des polypes utérins bénins et des adénocarcinomes mammaires chez les souris femelles à 500 mg/kg/jour (500 fois la dose maximale recommandée chez l'homme), mais pas à 5 ou 50 mg/kg/jour. Dans une étude ultérieure sur des souris femelles, dans laquelle les examens post-mortem étaient limités à l'utérus et aux poumons, une augmentation statistiquement significative de l'incidence des tumeurs pulmonaires a de nouveau été observée à 500 mg/kg/jour.



RENA EXPORTS PRIVATE LIMITED

TIMOROL EYE DROPS
(TIMOLOL EYE DROPS BP 0.5% w/v)

Module-I

ADMINISTRATIVE INFORMATION

L'augmentation de l'incidence des adénocarcinomes mammaires a été associée à une élévation du taux de prolactine sérique chez les souris femelles ayant reçu du timolol à la dose de 500 mg/kg/jour, mais pas aux doses de 5 ou 50 mg/kg/jour. Une incidence accrue d'adénocarcinomes mammaires chez les rongeurs a été associée à l'administration de plusieurs autres agents thérapeutiques qui élèvent le taux de prolactine sérique, mais aucune corrélation entre les taux de prolactine sérique et les tumeurs mammaires n'a été établie chez l'homme. De plus, chez les femmes adultes qui ont reçu des doses orales allant jusqu'à 60 mg de maléate de timolol, la dose orale maximale recommandée chez l'homme, il n'y a pas eu de modifications cliniquement significatives de la prolactine sérique.

Le maléate de timolol était dépourvu de potentiel mutagène lorsqu'il a été évalué in vivo (souris) dans le test du micronoyau et l'essai cytogénétique (doses allant jusqu'à 800 mg/kg) et in vitro dans un essai de transformation des cellules néoplasiques (jusqu'à 100 mcg/ml). Dans les tests d'Ames, les plus fortes concentrations de timolol employées, 5 000 ou 10 000 mcg/plaque, ont été associées à des élévations statistiquement significatives ($p \leq 0,05$) des révertants observés avec la souche testeuse TA100 (dans sept essais répétés) mais pas avec les trois autres souches. Dans les essais avec la souche testeuse TA100, aucune relation dose-réponse cohérente n'a été observée, et le rapport entre les révertants du test et ceux du contrôle n'a pas atteint 2. Un rapport de 2 est généralement considéré comme le critère d'un test d'Ames positif.

Des études sur la reproduction et la fertilité chez le rat n'ont montré aucun effet négatif sur la fertilité des mâles et des femelles à des doses allant jusqu'à 150 fois la dose orale maximale recommandée chez l'homme.

6. Données pharmaceutiques

(a) Liste des excipients


Dihydrogénophosphate de sodium dihydraté
Hydrogénophosphate disodique anhydre
EDTA disodique
Chlorure de Benzalkonium
Tween-80
Hydroxy Propyl Méthyl Cellulose
Eau pour l'injection

(b) Incompatibilités

Aucun connu.

(c) Durée de conservation

36 mois

 RENA	RENA EXPORTS PRIVATE LIMITED
	TIMOROL EYE DROPS (TIMOLOL EYE DROPS BP 0.5% w/v)
Module-I	ADMINISTRATIVE INFORMATION

(d) Précautions particulières pour le stockage

Stockez à une température ne dépassant pas 30°C. Protégez de la lumière.

LISTE-I

(e) Nature et contenu du récipient

Un carton contient un flacon plastique de 10 ml avec un bouchon à vis et une notice.

7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Rena Exports Private Limited
411/412, Hub Town Viva, près de W.E.H.,
Shankarwadi, Jogeshwari (E),
Mumbai-400060
www.renaexports.com

8. Numéro(s) d'autorisation de mise sur le marché

Non applicable

9. Date de la première autorisation/du renouvellement de l'autorisation

Non applicable

10. Date de révision du texte

Non applicable