

AZARGA 10 mg/ml + 5 mg/ml, collyre en suspension.

Composition : Un ml de suspension contient 10 mg de brinzolamide et 5 mg de timolol (sous forme de maléate de timolol). Excipients : Un ml de suspension contient 0,10 mg de chlorure de benzalkonium. Mannitol (E421), carbopol 974P, tyloxapol, édétate disodique, chlorure de sodium, acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium (ajustement du pH), eau purifiée. pH 7,2 (environ)

Indications thérapeutiques : Réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients adultes atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire, pour lesquels la réduction de PIO sous monothérapie est insuffisante (voir Propriétés pharmacodynamiques).

Posologie et mode d'administration : Utilisation chez les adultes et les sujets âgés : une goutte d'AZARGA dans le cul de sac conjonctival de l'œil ou des yeux atteint(s) deux fois par jour. Une occlusion nasolacrymale ou une fermeture douce des paupières après l'instillation est recommandée. Ceci peut réduire l'absorption systémique des médicaments administrés par voie oculaire et conduire à une diminution des effets indésirables systémiques. En cas d'utilisation de plusieurs médicaments administrés par voie oculaire, les instillations doivent être espacées d'au moins 5 minutes. Si une instillation est oubliée, le traitement doit être poursuivi avec l'instillation suivante comme prévu. La posologie ne doit pas excéder une goutte deux fois par jour dans l'œil (les yeux) atteint(s). En cas de remplacement d'un autre traitement antiglaucomeux ophtalmique par AZARGA, interrompre l'autre médicament et commencer AZARGA le jour suivant.

Sujets pédiatriques : AZARGA n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans en raison de l'absence de données de tolérance et d'efficacité.

Utilisation chez les insuffisants hépatiques et rénaux : Aucune étude n'a été effectuée avec AZARGA ou avec timolol 5 mg/ml collyre chez les insuffisants hépatiques ou rénaux. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les insuffisants hépatiques ou chez les insuffisants rénaux légers à modérés. AZARGA n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <30 ml/min) ou chez les patients présentant une acidose hyperchlorémique. Etant donné que le brinzolamide et son principal métabolite sont excrétés majoritairement par le rein, AZARGA est contre-indiqué chez les insuffisants rénaux sévères (voir Contre-indications). Bien agiter le flacon avant usage. Pour éviter la contamination de l'embout compte-gouttes et de la solution, ne pas toucher les paupières, les surfaces voisines ou d'autres surfaces avec l'embout compte-gouttes du flacon. Conserver le flacon bien fermé quand il n'est pas utilisé.

Contre-indications : Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients. Asthme bronchique, antécédent d'asthme bronchique ou bronchopneumopathie chronique obstructive sévère. Bradycardie sinusale, bloc auriculo-ventriculaire du second ou du troisième degré, insuffisance cardiaque confirmée ou choc cardiogénique. Rhinite allergique sévère et hyperréactivité bronchique; hypersensibilité aux autres bêta-bloquants. Acidose hyperchlorémique (voir Posologie et mode d'administration). Insuffisance rénale sévère. Hypersensibilité aux sulfonamides (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : Effets systémiques : Comme d'autres agents ophtalmiques à usage local, le brinzolamide et le timolol passent dans la circulation générale. Du fait de la présence du composant bêta-adrénergique, le timolol, des réactions indésirables cardiovasculaires et pulmonaires identiques à celles rencontrées avec les bêta-bloquants administrés par voie systémique, peuvent se produire. L'insuffisance cardiaque doit être convenablement contrôlée avant de débiter un traitement par le timolol. Chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque sévère, les signes d'insuffisance cardiaque doivent être recherchés et la fréquence cardiaque doit être contrôlée. Après administration de maléate de timolol, des manifestations respiratoires et cardiaques pouvant aller jusqu'au décès par bronchospasme chez les patients asthmatiques et, rarement, un décès associé à une insuffisance cardiaque, ont été rapportées. Les bêta-bloquants doivent être administrés avec prudence chez les patients sujets aux hypoglycémies spontanées ou chez les patients présentant notamment un diabète insulino-dépendant instable, car les bêta-bloquants sont susceptibles de masquer les signes et les symptômes d'une hypoglycémie aiguë. Ils peuvent également masquer les signes d'hyperthyroïdie et entraîner une aggravation d'un angor de Prinzmetal, des troubles circulatoires sévères (centraux et périphériques) ainsi qu'une hypotension. AZARGA contient du brinzolamide, qui est un sulfonamide. Les effets indésirables des sulfonamides peuvent être aussi observés avec la voie locale. Des déséquilibres acido-basiques ont été rapportés avec des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie orale. Si des signes de réactions graves ou d'hypersensibilité apparaissent, ce médicament doit être arrêté. Chez les patients recevant un inhibiteur de l'anhydrase carbonique par voie orale et AZARGA, il y a une possibilité d'addition des effets systémiques inhérents à l'inhibition de l'anhydrase carbonique. L'administration simultanée d'AZARGA et d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie orale n'a pas été étudiée et n'est pas recommandée (voir Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction).

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

Traitement concomitant : Le timolol peut interagir avec d'autres médicaments (voir Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction). L'effet sur la PIO ou les effets connus des bêta-bloquants par voie systémique peuvent être majorés en cas d'administration d'AZARGA à des patients recevant déjà un bêta-bloquant par voie orale. L'utilisation de deux bêta-bloquants ou de deux inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie oculaire n'est pas recommandée.

Effets oculaires : L'expérience du traitement par AZARGA chez des patients présentant un glaucome pseudoexfoliatif ou un glaucome pigmentaire est limitée. Il conviendra de faire particulièrement attention lors du traitement de ces patients et une surveillance étroite de la

PIO est recommandée. AZARGA n'a pas été évalué chez les patients présentant un glaucome à angle étroit et son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients. Chez les patients âgés, les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie orale peuvent diminuer l'aptitude aux tâches nécessitant une vigilance mentale et/ou une coordination physique. Ces effets peuvent aussi se produire après administration topique, puisqu'AZARGA présente une absorption systémique. Le rôle éventuel du brinzolamide sur la fonction endothéliale cornéenne n'a pas été étudié chez les patients présentant une cornée fragilisée (notamment chez les patients ayant un faible nombre de cellules endothéliales). En particulier, les patients porteurs de lentilles de contact n'ont pas été étudiés et une surveillance attentive est recommandée chez ces patients sous brinzolamide étant donné que les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique peuvent affecter l'hydratation cornéenne et que le port de lentilles de contact peut augmenter le risque pour la cornée. Une surveillance attentive est recommandée chez les patients ayant une cornée fragilisée, tels que les patients présentant un diabète sucré ou des dystrophies cornéennes. Des kératopathies ponctuées et/ou kératopathies ulcéraives toxiques ont été rapportées avec le chlorure de benzalkonium, couramment utilisé comme conservateur dans les produits ophtalmiques, de même il peut entraîner une irritation et est connu pour teinter les lentilles de contact souples. AZARGA contenant du chlorure de benzalkonium, une surveillance étroite des patients est nécessaire lors d'une utilisation fréquente ou prolongée. Le contact avec les lentilles de contact souples doit être évité. Les patients doivent être informés qu'ils doivent enlever leurs lentilles de contact avant l'instillation d'AZARGA et qu'ils attendent 15 minutes après l'instillation avant de remettre des lentilles de contact.

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction : Aucune étude d'interactions n'a été réalisée avec AZARGA. AZARGA contient un inhibiteur de l'anhydrase carbonique, le brinzolamide qui, bien qu'administré par voie locale, présente une absorption systémique. Des déséquilibres acido-basiques ont été rapportés avec des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie orale. La possibilité d'interactions doit être envisagée chez les patients traités avec AZARGA. Les iso-enzymes du cytochrome P450 responsables du métabolisme du brinzolamide comprennent le CYP3A4 (principal), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 et CYP2C9. Il est donc attendu que les inhibiteurs du CYP3A4 tels que le kétoconazole, l'itraconazole, le clotrimazole, le ritonavir et la troléandomycine puissent inhiber le métabolisme du brinzolamide via le CYP3A4. Il est conseillé d'être prudent lorsque les inhibiteurs du CYP3A4 sont donnés simultanément. Cependant, l'élimination rénale étant la voie principale, l'accumulation de brinzolamide est improbable. Le brinzolamide n'est pas un inhibiteur des iso-enzymes du cytochrome P450. Des effets additionnels de type hypotension et/ou bradycardie marquée peuvent survenir lors d'une administration concomitante de collyres contenant du timolol et d'antagonistes du calcium, de guanéthidine ou de bêta-bloquants, d'antiarythmiques, de glycosides digitaliques ou de parasymphatomimétiques administrés par voie orale. La poussée hypertensive réactionnelle survenant lors de l'arrêt brutal de la clonidine peut être majorée en cas d'administration de bêta-bloquants. Des effets accrus des bêta-bloquants systémiques (par ex. rythme cardiaque diminué) ont été rapportés lors d'un traitement combiné avec les inhibiteurs des CYP2D6 (par ex. quinidine, cimétidine) et le timolol. Les bêta-bloquants peuvent majorer l'effet hypoglycémiant des antidiabétiques et peuvent masquer les signes et les symptômes de l'hypoglycémie (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Grossesse et allaitement : Grossesse : Il n'existe pas de données pertinentes concernant l'utilisation du brinzolamide chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir Données de sécurité précliniques). Le risque potentiel pour l'homme n'est pas connu. Des études épidémiologiques contrôlées sur l'utilisation de bêta-bloquants systémiques n'ont pas révélé d'effets malformatifs, mais quelques effets pharmacologiques tels qu'une bradycardie ont été observés chez le fœtus et le nouveau-né. L'utilisation de timolol en collyre au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet délétère sur la grossesse ou pour le fœtus/nouveau-né, mais un cas de bradycardie et d'arythmie a été rapporté chez le fœtus d'une femme traitée par du timolol collyre. AZARGA ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse sauf en cas de nécessité absolue.

Allaitement : Il n'existe pas de données concernant l'excrétion du brinzolamide dans le lait maternel humain. Des études chez l'animal ont mis en évidence une excrétion du brinzolamide dans le lait maternel. Le timolol est présent dans le lait maternel humain. Cependant, aux doses thérapeutiques d'AZARGA, aucun effet sur les nouveaux-nés/enfants allaités n'est anticipé. AZARGA peut être utilisé au cours de l'allaitement.

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines : Comme avec tout collyre, une vision floue provisoire ou d'autres troubles visuels peuvent diminuer l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. En cas de vision floue survenant lors de l'instillation, le patient doit attendre que sa vision redevienne normale avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine. Chez les patients âgés, les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie orale peuvent diminuer l'aptitude aux tâches nécessitant une vigilance mentale et/ou une coordination physique (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Effets indésirables : Dans deux études cliniques de 6 et 12 mois ayant inclus 394 patients traités avec AZARGA, l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté était une vision floue transitoire lors de l'instillation (3,6%) persistant de quelques secondes à quelques minutes. Les effets indésirables suivants ont été classés de la façon suivante : très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rares ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$), ou très rares ($< 1/10000$). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés dans l'ordre décroissant de gravité.

Affections psychiatriques : *Peu fréquente* : Insomnie. **Affections du système nerveux :** *Fréquente* : Dysgueusie. **Affections oculaires :** *Fréquentes* : Vision floue, douleur oculaire, irritation oculaire, sensation de corps étranger dans les yeux. *Peu fréquents* : Erosion cornéenne, kératite ponctuée, œil sec, écoulement oculaire,

prurit oculaire, hyperhémie oculaire, blépharite, conjonctivite allergique, affection de la cornée, inflammation de la chambre antérieure de l'œil, hyperhémie conjonctivale, formation de croûtes sur le bord de la paupière, asthénopie, sensation anormale dans l'œil, prurit des paupières, blépharite allergique, érythème de la paupière.

Affections vasculaires : *Peu fréquente :* Diminution de la pression artérielle. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** *Peu fréquentes :* Bronchopneumopathie chronique obstructive, douleur pharyngolaryngée, rhinorrhée, toux. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** *Peu fréquentes :* Troubles de la pilosité, lichen plan. Description de certains effets indésirables : Un effet indésirable systémique fréquemment rapporté au cours des études cliniques avec AZARGA a été la dysgueusie (goût amer ou inhabituel dans la bouche après instillation), probablement dû au passage du collyre dans le nasopharynx par le canal nasolacrimal et imputable au brinzolamide. L'occlusion nasolacrymale ou la fermeture douce des paupières après l'instillation peut contribuer à réduire la fréquence de cet effet. Les effets gastro-intestinaux, affectant le système nerveux, hématologiques, rénaux et métaboliques sont généralement associés aux inhibiteurs de l'anhydrase carbonique systémiques. Les effets indésirables des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie orale peuvent être observés avec la voie locale. D'autres effets indésirables liés à l'utilisation d'un des composants ont été observés au cours d'études cliniques et après la commercialisation. Ils peuvent éventuellement survenir avec AZARGA et incluent :

Infections et infestations : *Brinzolamide 10 mg/ml :* rhinopharyngite, pharyngite, sinusite, rhinite. **Affections hématologiques et du système lymphatique :** *Brinzolamide 10 mg/ml :* diminution du nombre de globules rouges, augmentation du taux de chlorure dans le sang. **Affections du système immunitaire :** *Brinzolamide 10 mg/ml :* hypersensibilité. **Troubles du métabolisme et de la nutrition :** *Timolol 5 mg/ml :* hypoglycémie. **Affections psychiatriques :** *Brinzolamide 10 mg/ml :* apathie, dépression, troubles de l'humeur, diminution de la libido, cauchemars, nervosité. *Timolol 5 mg/ml :* dépression. **Affections du système nerveux :** *Brinzolamide 10 mg/ml :* somnolence, troubles de l'appareil locomoteur, amnésie, troubles de la mémoire, vertiges, paresthésie, tremblements, maux de tête, hypoesthésie, agueusie. *Timolol 5 mg/ml :* ischémie cérébrale, accident cérébrovasculaire, syncope, myasthénie gravis, parésthésie, maux de tête, étourdissement. **Affections oculaires :** *Brinzolamide 10 mg/ml :* kératite, kératopathie, augmentation du ratio cup/disc du nerf optique, anomalie de l'épithélium cornéen, affection de l'épithélium cornéen, augmentation de la pression intraoculaire, dépôt oculaire, coloration cornéenne, œdème cornéen, conjonctivite, meibomite, diplopie, éblouissements, photophobie, photopsie, baisse d'acuité visuelle, ptérygion, gêne oculaire, kératoconjonctivite sèche, hypoesthésie oculaire, pigmentation sclérale, kyste sous-conjonctival, larmolement augmenté, trouble visuel, gonflement oculaire, allergie oculaire, madarose, troubles de la paupière, œdème de la paupière. *Timolol 5 mg/ml :* conjonctivite, diplopie, ptosis de la paupière, kératite, trouble visuel. Affections de l'oreille et du labyrinthe : *Brinzolamide 10 mg/ml :* tinnitus, vertiges. **Affections cardiaques :** *Brinzolamide 10 mg/ml :* détresse respiratoire, angine de poitrine, bradycardie, rythme cardiaque irrégulier, arythmie, palpitations, tachycardie, accélération du rythme cardiaque. *Timolol 5 mg/ml :* arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque, arythmie, bloc auriculoventriculaire, bradycardie, palpitations. **Affections vasculaires :** *Brinzolamide 10 mg/ml :* augmentation de la pression artérielle, hypertension. *Timolol 5 mg/ml :* hypotension. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** *Brinzolamide 10 mg/ml :* dyspnée, asthme, hyperactivité bronchique, épistaxis, irritation de la gorge, congestion nasale, congestion des voies respiratoires supérieures, sécrétions rétro-nasales, éternuements, sécheresse nasale. *Timolol 5 mg/ml :* insuffisance respiratoire, bronchospasme, dyspnée, congestion nasale. **Affections gastro-intestinales :** *Brinzolamide 10 mg/ml :* bouche sèche, oesophagite, vomissement, diarrhée, nausée, dyspepsie, douleur abdominale haute, gêne abdominale, maux d'estomac, selles fréquentes, troubles gastro-intestinaux, hypoesthésie orale, paresthésie orale, flatulences. *Timolol 5 mg/ml :* diarrhée, nausée. **Affections hépato-biliaires :** *Brinzolamide 10 mg/ml :* bilan hépatique anormal. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** *Brinzolamide 10 mg/ml :* urticaire, rash maculopapuleux, rash, prurit généralisé, alopecie, tiraillements cutanés, dermatite, érythème. *Timolol 5 mg/ml :* alopecie, éruption cutanée. **Affections musculo-squelettiques et systémiques :** *Brinzolamide 10 mg/ml :* maux de dos, spasmes musculaires, myalgie, arthralgie, douleur des extrémités. **Affections du rein et des voies urinaires :** *Brinzolamide 10 mg/ml :* douleurs rénales, pollakiurie. **Affections des organes de reproduction et du sein :** *Brinzolamide 10 mg/ml :* dysfonction érectile. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** *Brinzolamide 10 mg/ml :* douleurs, asthénie, gêne thoracique, fatigue, sensation de mal-être, sensation de nervosité, irritabilité, douleur thoracique, oedème périphérique, malaise, résidu médicamenteux. *Timolol 5 mg/ml :* asthénie, douleur thoracique. **Lésions, intoxications et complications liées aux procédures :** *Brinzolamide 10 mg/ml :* corps étranger dans l'œil. **Propriétés pharmacodynamiques :** Classe pharmacothérapeutique : Préparations antiglaucomateuses et myotiques. Code ATC : S01ED51. Mécanisme d'action : AZARGA associe deux principes actifs : le brinzolamide et le maléate de timolol. Ces deux composants réduisent la PIO élevée principalement en diminuant la sécrétion d'humeur aqueuse, ceci par différents mécanismes d'action. L'effet combiné de ces deux principes actifs permet d'obtenir une réduction supplémentaire de la pression intraoculaire par rapport à chaque composant pris isolément. Le brinzolamide est un inhibiteur puissant de l'anhydrase carbonique II (AC-II), l'iso-enzyme prédominant de l'œil. L'inhibition de l'anhydrase carbonique dans les procès ciliaires de l'œil diminue la sécrétion d'humeur aqueuse, probablement en ralentissant la formation des ions bicarbonates, ce qui conduit à une réduction du transport de sodium et d'eau. Le timolol est un agent non sélectif bloquant les récepteurs adrénergiques, n'ayant ni effet sympathomimétique intrinsèque, ni effet dépresseur myocardique direct, ni effet stabilisant de membrane. Des

études tonographiques et fluorophotométriques chez l'homme suggèrent que son action prédominante est liée à la réduction de formation de l'humeur aqueuse et une légère augmentation de l'écoulement. **Effets cliniques** : Dans une étude contrôlée sur 12 mois réalisée chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie oculaire qui présentaient une PIO initiale moyenne de 25 à 27 mmHg, et pour lesquels l'investigateur considérait qu'un traitement combiné serait bénéfique, la baisse moyenne de PIO sous AZARGA administré deux fois par jour était de 7 à 9 mmHg. La non infériorité d'AZARGA par rapport au dorzolamide 20 mg/ml + timolol 5 mg/ml pour la réduction de la PIO moyenne a été démontrée à tous les temps pour toutes les visites. Dans une étude contrôlée de 6 mois réalisée chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie oculaire, et présentant une PIO initiale moyenne de 25 à 27 mmHg, la baisse moyenne de PIO sous AZARGA administré deux fois par jour était de 7 à 9 mmHg et pouvait atteindre 3 mmHg de plus qu'avec le brinzolamide 10 mg/ml administré 2 fois par jour et 2 mmHg de plus qu'avec le timolol 5 mg/ml administré deux fois par jour. La réduction de PIO moyenne était statistiquement supérieure à celle obtenue avec le brinzolamide et le timolol à tous les temps et pour toutes les visites de l'étude. Dans trois études cliniques contrôlées, la gêne oculaire lors de l'instillation d'AZARGA était significativement plus faible que lors de l'instillation de dorzolamide 20 mg/ml + timolol 5 mg/ml. **Propriétés pharmacocinétiques** : **Absorption** : Suite à l'administration locale oculaire, le brinzolamide et le timolol sont absorbés à travers la cornée et dans la circulation générale. **Distribution** : La liaison du brinzolamide aux protéines plasmatiques est modérée (environ 60%). Le brinzolamide est sequestré dans les globules rouges en raison de sa forte affinité pour l'AC-II et dans une moindre mesure pour l'AC-I. Le métabolite actif N-déséthyl brinzolamide s'accumule aussi dans les globules rouges où il se lie principalement à l'AC-I. L'affinité du brinzolamide et de son métabolite pour les globules rouges et l'AC tissulaire conduit à de faibles concentrations plasmatiques. Chez le lapin, les données de distribution dans les tissus oculaires ont montré que le timolol peut être dosé dans l'humeur aqueuse jusqu'à 48 heures après administration d'AZARGA. A l'état d'équilibre, le timolol est détecté dans le plasma humain jusqu'à 12 heures après administration d'AZARGA. **Métabolisme** : Le N-déséthyl brinzolamide est un des principaux métabolites du brinzolamide formé chez l'homme, qui se lie aussi à l'AC-I en présence de brinzolamide et s'accumule dans les globules rouges. Des études *in vitro* montrent que le métabolisme du brinzolamide implique principalement le CYP3A4 ainsi qu'au moins quatre autres isoenzymes (CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 et CYP2C9). Le métabolisme du timolol est assuré principalement par le CYP2D6. **Excrétion** : Le brinzolamide est principalement éliminé par excrétion rénale (environ 60%). Environ 20% de la dose ont été retrouvés dans les urines sous forme de métabolite. Le timolol et ses métabolites sont principalement excrétés par les reins. Environ 20% d'une dose de timolol sont excrétés dans l'urine sous forme inchangée et le reste est excrété dans l'urine sous forme métabolisée. Après administration d'AZARGA, la demi-vie plasmatique du timolol est de 4,8 heures. **Données de sécurité précliniques** : **Brinzolamide** : Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité, de cancérogenèse n'ont pas révélé de risque particulier du brinzolamide pour l'homme. **Timolol** : Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité, de cancérogenèse n'ont pas révélé de risque particulier du timolol pour l'homme. **Durée de conservation** : 2 ans, 4 semaines après la première ouverture. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : EU/1/08/482/001 – CIP N° 3400939126647 (Boîte de 1 flacon). Prix : 18,46 € - Remb. Séc. Soc. à 65%. Collect. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE** : Liste I. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Alcon Laboratories (UK) Ltd. - Pentagon Park - Boundary Way - Hemel Hempstead - Herts HP2 7UD - Royaume-Uni. **REPRESENTANT LOCAL EN FRANCE** : Laboratoires ALCON - 4, rue Henri Sainte-Claire Deville – F-92563 RUEIL-MALMAISON CEDEX. **Date de mise à jour du texte** : Janvier 2012.