

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr_{pms}-TIMOLOL

Collyre de maléate de timolol, USP

0,25 % et 0,5 %

Collyre stérile

Traitement de l'hypertonie oculaire

PHARMASCIENCE INC.

6111 Avenue Royalmount, Suite # 100
Montréal, Québec
H4P2T4

DATE DE PRÉPARATION:

18 mai 2012

Numéro de contrôle de soumission: 156072

Table des matières

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
SOMMAIRES DES INFORMATIONS SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	8
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	9
SURDOSAGE.....	10
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	10
RANGEMENT ET STABILITÉ	11
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	11
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES.....	12
INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	12
ESSAIS CLINIQUES	12
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	13
TOXICOLOGIE	13
RÉFÉRENCES	16
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	18

Pr_{pms}-TIMOLOL
Maléate de timolol
Collyre , USP

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

SOMMAIRE DES INFORMATIONS SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme / teneur	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Ophthalmique	Collyre de 0,25 % et 0,5 % de timolol	<i>Pour la liste complète, consultez la section Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

pms-TIMOLOL (collyre de maléate de timolol) est indiqué pour réduire la pression oculaire:

Les études cliniques ont démontré que le collyre de maléate de timolol réduisait la pression oculaire chez :

- Les patients atteints de glaucome chronique à angle ouvert
- Les patients atteints d'hypertonie oculaire
- Les patients aphaques atteints de glaucome, y compris ceux qui portent des lentilles cornéennes
- Les patients atteints de glaucome à angle fermé avec antécédents de fermeture spontanée ou iatrogénique de l'angle iridocornéen de l'autre œil, chez qui il faut réduire la pression oculaire (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'un des ingrédients du produit (voir la liste complète des ingrédients dans FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT).
- Bronchospasme, dont asthme ou antécédent d'asthme ou de maladie chronique obstructive chronique.
- Bradycardie sinusale; bloc AV du 2e ou du 3e degré; insuffisance cardiaque franche; choc cardiogénique.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Comme tous les produits ophtalmiques topiques, le présent médicament peut être absorbé par l'organisme. Les effets indésirables retrouvés avec les bêtabloquants généraux peuvent se produire après administration topique.

Le collyre de maléate de timolol doit être utilisé avec prudence chez les patients sujets à l'hypoglycémie spontanée ou chez les diabétiques (labiles, particulièrement) recevant de l'insuline ou des hypoglycémifiants oraux. Les bêtabloquants peuvent masquer les signes et symptômes de l'hypoglycémie aiguë.

Dans le glaucome à angle fermé, l'objectif immédiat du traitement est de rouvrir l'angle iridocornéen. Il faut pour cela contracter la pupille à l'aide d'un myotique. Le maléate de timolol n'a pratiquement aucun effet sur la pupille. Lorsqu'on utilise le collyre de maléate de timolol pour réduire la pression oculaire dans le glaucome à angle fermé, il faut lui associer un myotique et non l'utiliser seul.

Avant d'instaurer un traitement au collyre de maléate de timolol, toute insuffisance cardiaque doit être maîtrisée. Il faut surveiller l'apparition de signes d'insuffisance cardiaque et vérifier la fréquence cardiaque chez les patients ayant des antécédents de maladie cardiaque grave.

Des réactions respiratoires et cardiaques ont été rapportées après administration de collyre de maléate de timolol, y compris des décès attribuables à un bronchospasme chez des asthmatiques et, rarement, des décès reliés à une insuffisance cardiaque.

En raison des effets possibles des bêtabloquants sur la tension artérielle et le pouls, il faut user de prudence lorsqu'on administre ces médicaments à des patients souffrant d'insuffisance vasculaire cérébrale. Si des signes ou des symptômes évocateurs d'une baisse du débit sanguin cérébral apparaissent après instauration d'un traitement au collyre de maléate de timolol, il faudrait songer à une solution de rechange.

Système endocrinien et métabolisme

Thyréotoxicose

Les bêtabloquants peuvent masquer certains signes cliniques d'hyperthyroïdie (p. ex. : tachycardie). Il faut suivre de près les patients chez qui l'on soupçonne l'apparition d'une thyrotoxicose, et ne pas interrompre brusquement le traitement bêtabloquant, car cela pourrait déclencher une crise thyrotoxique.

Appareil immunitaire

Risque de réaction anaphylactique

Les patients sous bêtabloquants ayant des antécédents d'atopie ou de réactions anaphylactiques graves à une variété d'allergènes peuvent présenter des réactions plus graves à la suite de contacts répétés avec ces allergènes, que ce soit de façon accidentelle ou dans un contexte

diagnostique ou thérapeutique. Ces patients pourraient répondre moins bien au traitement des réactions anaphylactiques avec les doses usuelles d'épinéphrine, le timolol pouvant atténuer l'action bêta-agoniste de l'épinéphrine. Dans de tels cas, il faut envisager des alternatives à l'épinéphrine.

Ophthalmologie

Décollement de la choroïde

On a rapporté des cas de décollement de la choroïde lors de traitements visant à diminuer la formation d'humeur aqueuse (p. ex. : timolol, acétazolamide ou association médicamenteuse) après chirurgie filtrante. En cas de décollement choroïdien chronique ou récidivant, il faut cesser toute forme de traitement visant à diminuer la formation d'humeur aqueuse et juguler énergiquement l'inflammation endogène.

Comme pour d'autres antiglaucomeux, on a rapporté une diminution de la réponse thérapeutique chez certains patients après traitement prolongé au collyre au maléate de timolol. Toutefois, dans des études cliniques d'une durée minimale de 3 ans portant sur 164 patients, aucun changement significatif de la pression oculaire moyenne n'a été observé après la stabilisation initiale.

Lentilles cornéennes

L'agent de conservation contenu dans le collyre pms-TIMOLOL est le chlorure de benzalkonium. Il s'agit d'un ammonium quaternaire pouvant être absorbé par les lentilles cornéennes souples. Par conséquent, il ne faut pas porter de lentilles cornéennes souples au moment d'utiliser le collyre pms-TIMOLOL. Il faut retirer les lentilles cornéennes avant d'instiller les gouttes et attendre 15 minutes avant de les réinsérer.

Neurologie

Faiblesse musculaire

On a rapporté que les bêtabloquants pouvaient aggraver une faiblesse musculaire du type de certains symptômes myasthéniques (p. ex. : diplopie, ptose palpébrale et faiblesse générale). On a rapporté, sous timolol, de rares cas d'aggravation de la faiblesse musculaire chez les patients présentant des symptômes myasthéniques.

Considérations chirurgicales

Interventions chirurgicales importantes

Les avis sont partagés sur la nécessité ou l'utilité de cesser les bêtabloquants avant une intervention chirurgicale importante. Le blocage des récepteurs bêta-adrénergiques diminue la capacité du cœur à répondre à des stimuli réflexes à médiation bêta-adrénergique, ce qui peut augmenter les risques associés à l'anesthésie générale lors d'interventions chirurgicales. Certains patients sous bêtabloquants ont présenté une hypotension grave et prolongée en cours d'anesthésie. On a également rapporté des cas de difficulté à redémarrer ou à maintenir les contractions cardiaques. C'est pourquoi certains experts recommandent d'interrompre graduellement tout bêtabloquant avant une intervention chirurgicale non urgente. Si nécessaire on peut, au cours de l'intervention, renverser les effets des bêtabloquants en administrant des

doses suffisantes d'agonistes adrénergiques tels isoproterénol, dopamine, dobutamine et lévartérol.

Populations particulières

Grossesse :

Le collyre de maléate de timolol n'a pas fait l'objet d'études chez les femmes enceintes. L'administration de collyre de maléate de timolol nécessite une évaluation comparée des avantages potentiels et des risques possibles du traitement.

Allaitement :

Le timolol passe dans le lait maternel chez l'humain. À cause de risques d'effets indésirables graves chez le nouveau-né allaité, il donc faudra décider soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre le traitement, en fonction de l'importance du traitement pour la mère.

Pédiatrie :

L'innocuité et l'efficacité du produit chez l'enfant n'ont pas été établies.

EFFETS INDÉSIRABLES

Réactions indésirables survenues au cours d'essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans un contexte très particulier, les taux d'effets indésirables observés au cours de ces essais peuvent ne pas être identiques à ceux observés en pratique, et ne devraient pas être comparés à ceux obtenus durant des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations concernant les effets indésirables provenant d'essais cliniques permettent de préciser les effets secondaires liés au médicament et de donner une idée approximative de leur fréquence.

Le collyre de maléate de timolol est habituellement bien toléré.

Les réactions indésirables suivantes ont été rapportées sous pms-TIMOLOL ou d'autres préparations de maléate de timolol, lors d'essais cliniques ou en pharmacovigilance.

Organisme entier

Céphalées, asthénie, fatigue, douleur thoracique.

Système cardiovasculaire

On a observé le déclenchement ou l'aggravation de certains troubles cardiovasculaires, pulmonaires et autres, que l'on présume reliés aux effets généraux du blocage des récepteurs bêta-adrénergiques (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS), tels que bradycardie, arythmie, hypotension, syncope, bloc cardiaque, accident vasculaire cérébral, ischémie cérébrale, palpitations, arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque, oedème, claudication, phénomène de Raynaud, froideur des extrémités. On a également rapporté de rares cas de masquage des symptômes d'hypoglycémie chez des diabétiques insulino-dépendants.

Système digestif

Nausées, diarrhée, dyspepsie, sécheresse de la bouche.

Hypersensibilité

Signes et symptômes de réactions allergiques, y compris anaphylaxie, œdème de Quincke, urticaire, éruption cutanée localisée ou générale.

Système immunitaire

Lupus érythémateux disséminé.

Dermatologie

Alopécie, éruption psoriasiforme ou exacerbation d'un psoriasis.

Système nerveux/Psychiatrie

Étourdissements, dépression, insomnie, cauchemars, pertes de mémoire, augmentation des signes et symptômes de myasthénie grave, paresthésies.

Appareil respiratoire

Bronchospasme (en particulier chez des patients ayant des antécédents de bronchospasme), insuffisance respiratoire, dyspnée, toux.

Organes des sens

Signes et symptômes d'irritation oculaire : sensation de brûlure et picotements, conjonctivite, blépharite, kératite, diminution de la sensibilité de la cornée et sécheresse des yeux. Troubles visuels, notamment : changements de la réfraction (causés dans certains cas par l'interruption d'un myotique), diplopie, ptose palpébrale et décollement de la choroïde après chirurgie filtrante (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Acouphène.

Appareil génito-urinaire

Diminution de la libido, maladie de La Peyronie.

Relation de cause à effet indéterminée

Les effets indésirables suivants ont été rapportés sans qu'une relation de cause à effet avec l'administration de collyre de maléate de timolol n'ait été établie : œdème microkystique de la macula chez l'aphaque, congestion nasale, anorexie, effets sur le système nerveux central (par exemple modifications du comportement dont confusion, hallucinations, anxiété, désorientation, nervosité, somnolence et autres troubles psychiques), hypertension, fibrose rétropéritonéale, pseudopemphigus.

Réactions indésirables potentielles

Les effets indésirables rapportés au cours d'études cliniques effectuées avec le maléate de timolol en administration générale pourraient également se produire avec l'administration du produit sous forme de collyre.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses

Bêtabloquants

On doit surveiller les patients qui reçoivent déjà un bêtabloquant par voie orale ou intraveineuse et à qui l'on administre le collyre de maléate de timolol, afin de déceler l'addition de leurs effets bêtabloquants, soit sur la pression oculaire, soit au niveau général (hypotension ou bradycardie, ou les deux). L'association de deux bêtabloquants topiques n'est pas recommandée.

Bloqueurs des canaux calciques et médicaments provoquant une déplétion en catécholamines

Le collyre de maléate de timolol associé à la prise orale de bloqueurs des canaux calciques ou de médicaments provoquant une déplétion en catécholamines (p. ex. : réserpine), peut produire des effets additifs résultant en hypotension ou en bradycardie marquée, ou les deux à la fois.

Clonidine

Les bêtabloquants administrés par voie orale peuvent exacerber l'hypertension de rebond pouvant résulter de l'arrêt de la clonidine. En cas d'association de ces deux médicaments, il faut cesser l'administration du bêtabloquant plusieurs jours avant le retrait graduel de la clonidine. Lorsqu'on veut remplacer la clonidine par un bêtabloquant, il faut attendre plusieurs jours après le retrait de la clonidine avant d'instaurer le traitement par bêtabloquant.

Épinéphrine

Bien que le collyre de maléate de timolol seul n'aie que peu ou pas d'effet sur le diamètre de la pupille, quelques cas de mydriase ont été observés avec ce médicament en administration concomitante avec l'épinéphrine.

Quinidine

Une potentialisation du blocage général des récepteurs bêta-adrénergiques (p. ex. : baisse de la fréquence cardiaque, dépression) a été observée au cours de traitements concomitants par inhibiteurs du CYP2D6 (p. ex. quinidine et ISRS) et timolol.

Interactions avec des plantes médicinales

On n'a établi aucune interaction avec des plantes médicinales.

Interactions avec des analyses de laboratoire

On a rarement associé des modifications cliniquement importantes de résultats d'analyses courantes de laboratoire à l'administration générale de maléate de timolol. De légères augmentations du taux d'azote uréique sanguin et des taux sériques de potassium, d'acide urique et de triglycérides ainsi que de légères diminutions du taux d'hémoglobine, de l'hématocrite et du taux de HDL-cholestérol ont été observées. Ces modifications n'étaient ni évolutives ni reliées à des manifestations cliniques.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée, ajustement des doses

La posologie recommandée est d'une goutte de collyre à 0,25 % dans l'œil atteint, deux fois par jour.

Si la réponse clinique est insatisfaisante, on peut augmenter la posologie en instillant une goutte à 0,5 % dans chaque œil atteint, deux fois par jour. Au besoin, on peut administrer un deuxième médicament contre l'hypertonie oculaire avec pms-TIMOLOL (collyre de maléate de timolol). L'utilisation de deux bêtabloquants topiques n'est pas recommandée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Puisque, chez certains patients, la stabilisation de la pression intraoculaire par pms-TIMOLOL peut prendre quelques semaines, il faut réévaluer la pression oculaire après environ 4 semaines de traitement.

Si la pression intraoculaire se maintient à un niveau satisfaisant, la posologie peut être réduite à une application par jour chez de nombreux patients. La pression intraoculaire diurne étant sujette à des variations spontanées, il est préférable de l'évaluer à divers moments de la journée.

Comment substituer pms-TIMOLOL à d'autres médicaments

Quand on veut remplacer un autre bêtabloquant ophtalmique administré par voie topique par pms-TIMOLOL, il faut cesser le traitement précédent après avoir administré la dose quotidienne habituelle, et commencer le lendemain le traitement avec une goutte de pms-TIMOLOL (collyre de maléate de timolol) à 0,25 % dans chaque œil atteint, deux fois par jour. Si la réponse clinique est insatisfaisante, on peut augmenter la posologie en instillant une goutte de pms-TIMOLOL à 0,5 % dans chaque œil atteint, deux fois par jour.

Quand on veut remplacer un antiglaucomeux administré seul, autre qu'un bêtabloquant ophtalmique topique, on doit continuer de donner ce médicament et ajouter une goutte de collyre pms-TIMOLOL à 0,25 % dans chaque œil atteint, deux fois par jour. Le lendemain, cesser complètement l'autre antiglaucomeux et continuer d'administrer pms-TIMOLOL. S'il faut augmenter la posologie de pms-TIMOLOL, remplacer par une goutte de collyre à 0,5 % dans chaque œil atteint, deux fois par jour.

Quand on veut remplacer plusieurs antiglaucomeux concomitants, il faut individualiser la procédure. Le médecin pourrait réussir à mettre fin à tous les autres traitements, ou seulement à certains d'entre eux. Il faudra procéder un médicament à la fois.

Les essais cliniques ont démontré que l'addition de maléate de timolol était utile en cas de réponse inadéquate à la posologie maximale d'autres antiglaucomeux.

Dose manquée

Administrer toute dose oubliée le plus rapidement possible. Cependant, s'il est presque temps

d'administrer la dose suivante, sauter la dose manquée et administrer la dose suivante selon l'horaire habituel.

SURDOSAGE

On a rapporté des cas de surdosage accidentel avec un collyre de maléate de timolol, qui se sont manifestés par des effets généraux semblables à ceux observés avec les bêtabloquants administrés par voie orale, notamment étourdissements, céphalées, souffle court, bradycardie, bronchospasme et arrêt cardiaque (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Les mesures thérapeutiques à envisager sont :

Lavage gastrique : si le produit est avalé. Des études ont montré que le timolol n'est pas facilement éliminé par dialyse.

Bradycardie symptomatique : Administrer du sulfate d'atropine par voie intraveineuse à raison de 0,25 mg à 2 mg, afin d'obtenir un blocage vagal. Si la bradycardie persiste, administrer avec prudence du chlorhydrate d'isoprotérénol par voie intraveineuse. En dernier recours, on peut envisager d'utiliser un stimulateur cardiaque par voie transveineuse.

Hypotension : Administrer un vasopresseur sympathicomimétique comme la dopamine, la dobutamine ou le lévartérénol. Selon certains rapports, l'administration de chlorhydrate de glucagon serait bénéfique dans les cas réfractaires.

Bronchospasme : Administrer du chlorhydrate d'isoprotérénol. On peut également envisager un traitement additionnel à base d'aminophylline.

Insuffisance cardiaque aiguë : Instaurer immédiatement le traitement habituel à base de digitale, de diurétiques et d'oxygène. Dans les cas réfractaires, on conseille d'administrer de l'aminophylline par voie intraveineuse. Au besoin, on pourra ajouter ensuite du chlorhydrate de glucagon dont l'action serait bénéfique selon certains rapports.

Bloc AV du 2e ou du 3e degré : Administrer du chlorhydrate d'isoprotérénol ou utiliser un stimulateur cardiaque par voie transveineuse.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le maléate de timolol est un bloqueur non sélectif des récepteurs bêta-adrénergiques, dépourvu d'activité sympathomimétique intrinsèque, d'effet dépresseur direct sur le myocarde et d'activité d'anesthésie locale (stabilisation de la membrane). Le maléate de timolol se lie de façon réversible à un constituant de la membrane cellulaire, le récepteur bêta-adrénergique, inhibant ainsi la réponse biologique qui se produit généralement lorsque le récepteur est activé. Cet antagonisme compétitif spécifique inhibe la stimulation (effet agoniste) des récepteurs bêta-adrénergiques provoquée par les catécholamines tant endogènes qu'exogènes. On peut inverser

le blocage en augmentant la concentration de l'agoniste, ce qui rétablira la réponse biologique habituelle.

Pharmacocinétique

Le maléate de timolol [énantiomère S(-)] subit une importante biotransformation après administration orale ou ophtalmique. Le médicament et ses métabolites (dérivés hydroxyéthylaminé et hydroxyéthylglycolaminé ainsi qu'un troisième métabolite mineur issu de l'hydroxylation d'un groupement méthyl terminal sur la fraction tertiaire butylaminée) sont excrétés principalement par les reins. Par corrélation avec la biotransformation de la débrisoquine, on peut présumer que la biotransformation du timolol est régie principalement par l'isoenzyme 2D6 des cytochromes P450. La fixation du timolol aux protéines plasmatiques est modérée (<60 %).

Dans une étude de concentration plasmatique chez six sujets, on a calculé l'exposition générale au timolol après administration topique deux fois par jour d'un collyre au maléate de timolol à 0,5 % pendant 8 jours. La concentration plasmatique maximale moyenne était de 0,46 ng/ml après la dose du matin et de 0,35 ng/ml après celle de l'après-midi.

Par comparaison avec la concentration plasmatique (10 à 20 ng/ml) mesurée après une dose orale de 5 mg, on estime que le timolol a une biodisponibilité d'environ 50 % après administration oculaire.

RANGEMENT ET STABILITÉ

Conserver à température ambiante (15°C à 30°C), à l'abri de la lumière.

Le contenu du flacon de pms-TIMOLOL ne doit pas être utilisé plus d'un mois après ouverture du flacon.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

pms-TIMOLOL (collyre de maléate de timolol) est un collyre aqueux stérile, isotonique et tamponné. Chaque ml contient 2,5 mg de timolol (3,4 mg de maléate de timolol) pour le collyre à 0,25 % ou 5 mg de timolol (6,8 mg de maléate de timolol) pour le collyre à 0,5 %.

Ingrédients non médicinaux : phosphate de sodium monobasique et dibasique, hydroxyde de sodium pour ajuster le pH, eau pour injection et chlorure de benzalkonium à 0,01 % (comme agent de préservation).

pms-TIMOLOL (collyre de maléate de timolol) à 0,25 % ou à 0,5 % est une solution transparente, incolore ou jaune pâle, offerte en format de 5 ml ou de 10 ml, dans un flacon distributeur ophtalmique de 11 ml fait de plastique blanc opaque, muni d'un compte-goutte de plastique blanc opaque et d'un couvercle de plastique opaque jaune avec ruban d'étanchéité.

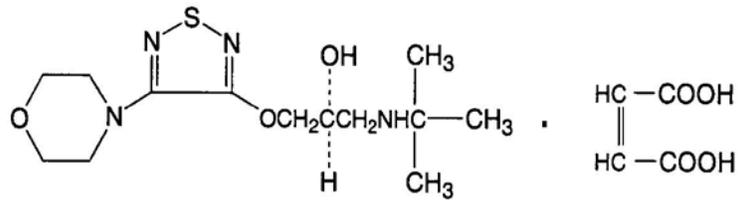
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Produit actif

Dénomination internationale :	timolol maleate
Nom chimique :	(-)-1-(tert-butylamino)-3-(4-morpholino-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-oxy-2-propanol maleate (1:1)
Formule moléculaire :	$C_{13}H_{24}N_4O_3S \cdot C_4H_4O_4$
Poids moléculaire :	432,50

Structure moléculaire :



Propriétés physicochimiques : Le maléate de timolol est un bêtabloquant. Sa structure comporte un atome de carbone assymétrique. La forme fournie est l'isomère lévogyre. Il se présente comme une poudre cristalline inodore, soluble dans l'eau, le méthanol et l'alcool.

ESSAIS CLINIQUES

Le collyre de maléate de timolol était généralement bien toléré, et ses effets indésirables étaient moins fréquents et moins graves que ceux de la pilocarpine et de l'épinéphrine. On a rapporté des cas de bradycardie avec le collyre de maléate de timolol (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Lors du creux sérique (12 heures après la dose), la réduction moyenne du pouls était de 3,6 battements/minute. Deux heures après la dose, la réduction moyenne du pouls était de 5 battements/minute.

Le collyre de maléate de timolol a également été utilisé chez des patients glaucomateux porteurs de lentilles cornéennes dures, qui l'ont généralement bien toléré. Le collyre de maléate de timolol n'a pas été étudié chez des patients porteurs de lentilles faites d'autre matériau que le polyméthylméthacrylate.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Le maléate de timolol diminue la pression oculaire normale ou élevée, associée ou non au glaucome. L'hypertonie oculaire constitue un facteur de risque important dans la pathogénèse de la perte de champ visuel associé au glaucome. Plus l'hypertonie est marquée, plus le risque de lésion du nerf optique et de perte de champ visuel associée au glaucome augmentent.

Le délai d'action du collyre de maléate de timolol est court, environ 20 minutes après l'application topique. La réduction maximale de la pression oculaire survient en une ou deux heures. Une diminution significative de la pression oculaire est maintenue jusqu'à 24 heures durant avec le collyre de maléate de timolol à 0,25 % ou à 0,5 % deux fois par jour. Des observations répétées sur trois ans indiquent que la diminution de la pression oculaire obtenue grâce au collyre de maléate de timolol persiste avec le temps.

Le maléate de timolol est un bloqueur non sélectif des récepteurs bêta-adrénergiques, dépourvu d'activité sympathomimétique intrinsèque, d'effet dépresseur direct sur le myocarde et d'activité d'anesthésie locale (stabilisation de la membrane).

Le mécanisme exact permettant au maléate de timolol de réduire la pression oculaire n'est pas complètement élucidé à ce jour, bien qu'une étude à la fluorescéine et des études de tonographie indiquent que son action passe par la réduction de production d'humeur aqueuse. Toutefois, on a également observé, dans certaines études, une légère facilitation de l'écoulement. Contrairement aux myotiques, le maléate de timolol réduit la pression oculaire sans effet notable sur l'accommodation ou sur le diamètre de la pupille. Ainsi, le changement d'acuité visuelle par augmentation de l'accommodation est rare, et l'on n'observe pas de baisse ou de brouillage de la vue ni de perte de la vision nocturne comme avec les myotiques. De plus, chez les patients ayant des cataractes, on évite le problème de la restriction du champ visuel par constriction de la pupille causé par les myotiques. Lorsque les patients passent des myotiques au maléate de timolol, il est parfois nécessaire de réévaluer la vision après disparition de l'effet des myotiques.

TOXICOLOGIE

Effets sur l'œil

Aucun effet indésirable oculaire n'a été observé chez le lapin ni chez le chien après application topique de collyre de maléate de timolol au cours d'études ayant duré respectivement un an et deux ans.

Toxicité à court terme (LD₅₀)

Espèce et âge	Sexe	Voie d'administration	LD ₅₀ mg/kg
Souris (A)	F	Orale	1190
	F	Intraveineuse	222
	F	Sous-cutanée	1040

Espèce et âge	Sexe	Voie d'administration	LD ₅₀ mg/kg
Rat (AJ)	M	Orale	947
	F	Orale	900
	M	Orale (nourri)	1800
	M	Intrapéritonéale	390
	F	Intrapéritonéale	383
Rat (S)	M	Orale	1040
	F	Orale	969
	M/F	Intrapéritonéale	409
Rat (All)	M/F	Orale	241
	M/F	Sous-cutanée	143
Lapin (A)	M/F	Orale	485
	M/F	Sous-cutanée	34

(A) = Adulte ; (AJ) = Adulte jeune ; (S) = Sevré ; (All) = Allaité

Des signes de toxicité sont apparus immédiatement après injection intraveineuse ainsi que de 10 à 30 minutes après administration orale, intrapéritonéale et sous-cutanée. Les signes observés comprenaient larmolement, ataxie, tremblements et bradypnée. La mort était généralement précédée de convulsions cloniques.

Études d'interaction en prise orale

Les études d'interaction à court terme en prise orale réalisées chez la souris, où le maléate de timolol était associé à : probénécide, méthyl dopa, hydralazine, hydrochlorothiazide ou tolbutamide, n'ont montré aucune influence de ces médicaments sur la toxicité du maléate de timolol. Le maléate de timolol n'a eu aucun effet sur l'hyperprothrombinémie associée à la dihydrocoumarine chez le chien.

Toxicité à moyen terme

Chez le rat, des doses de 100 à 400 mg/kg/jour durant sept semaines ont été associées à une salivation excessive proportionnelle à la dose, 5 à 10 minutes après administration, au cours de la première semaine de l'étude. À l'autopsie, l'étude du poids des organes montrait une augmentation significative du poids des reins, de la rate et du foie de certains des animaux traités. À l'exception d'une congestion splénique, on n'a retrouvé aucun changement morphologique pouvant expliquer l'augmentation du poids des organes. Les rats ayant reçu un gramme par jour durant huit semaines manifestaient ptyalisme, tremblements musculaires et pâleur transitoire des extrémités.

Chez le chien, les doses supérieures ou égales à 200 mg/kg/jour étaient parfois mortelles. On a retrouvé de la néphrose tubulaire de bas grade et des traces de cylindres hyalins dans les tubules contournés et les tubules collecteurs de l'un de deux chiens ayant reçu 100 mg/kg/jour et dans ceux des deux chiens ayant reçu 400 mg/kg/jour. Il y avait de petits foyers de dégénérescence et de régénération tubulaires dans les zones néphrotiques. On a retrouvé une légère dégénérescence multifocale similaire dans les tubules collecteurs de la substance médullaire des deux reins de l'un de quatre chiens d'une étude de toxicité intraveineuse de 15 jours.

Toxicité à long terme

Rat

On a administré à des rats du timolol par voie orale à des doses de 5, 10, et 25 mg/kg/jour jusqu'à 67 semaines durant. On n'a observé aucune anomalie physique ni oculaire, ni de mortalité attribuables au médicament.

Chien

Au cours d'une étude de toxicité par voie orale de 54 semaines, on a administré du timolol à dose de 5, 10 et 25 mg/kg/jour à des chiens. Poids et consommation de nourriture étaient normaux et aucun signe physique attribuable au traitement n'a été constaté. On a observé une légère hyperplasie focale de l'épithélium transitionnel du bassinnet des reins de l'un des chiens recevant 25 mg/kg/jour.

Tests de tumorigénèse

Des études longitudinales sur le timolol ont été réalisées chez le rat, à des doses orales de 25, 100 et 300 mg/kg/jour et chez la souris à des doses orales de 5, 50 et 500 mg/kg/jour. Le timolol n'a eu aucun effet cancérigène chez le rat (mâle ou femelle) ni chez la souris mâle, quelle que soit la dose, ni chez la souris femelle aux doses de 5 et 50 mg/kg/jour. On a constaté une légère augmentation d'incidence des adénocarcinomes mammaires chez les souris femelles sous 500 mg/kg/jour (environ 500 fois la dose orale maximale recommandée chez l'humain, en mg/kg). Le timolol a provoqué une élévation proportionnelle à la dose du taux de prolactine sérique chez la souris femelle, à des doses supérieures ou égales à 100 mg/kg/jour, mais uniquement des élévations transitoires très légères chez les souris mâles à la dose de 500 mg/kg/jour. De nombreuses études ayant démontré que les médicaments qui causent une augmentation du taux de prolactine sérique sont associés à la formation de tumeurs mammaires chez les rongeurs, on a considéré que les tumeurs mammaires observées chez les souris femelles recevant la dose la plus élevée dans cette étude résultaient de l'augmentation de la prolactine. Chez l'humain, aucune relation analogue n'a été établie entre taux sérique de prolactine et carcinome mammaire.

De plus, chez les femmes adultes recevant des doses allant jusqu'à 60 mg de timolol, la dose maximale recommandée chez l'humain, on n'a constaté aucun changement cliniquement pertinent du taux sérique de prolactine.

Effets sur la reproduction

Les études de tératogénicité chez la souris et la lapine à des doses allant de 2 à 50 mg/kg/jour n'ont révélé aucun effet tératogène mais suggéraient l'existence d'embryotoxicité à la dose la plus forte. L'administration orale de maléate de timolol à des rats à des doses allant de 4 à 100 mg/kg/jour n'a aucunement affecté la fertilité des rats (mâles ou femelles), leur performance reproductive ou le développement de leurs rejetons.

RÉFÉRENCES

1. Berke SJ, Bellows AR, Shingleton BJ, Richter CU, Hutchinson BT. Chronic and recurrent choroidal detachment after glaucoma filtering surgery. *Ophthalmol* 1987;94(2):154-62.
2. Dinai Y, Sharir M, Navey (Floman) N, Halkin H. Bradycardia induced by interaction between quinidine and ophthalmic timolol. *Ann Intern Med* 1985; 103(6): 890-1.
3. Edeki TI, He H, Wood AJJ. Pharmacogenetic explanation for excessive β -blockade following timolol eye drops. *JAMA* 1995;274(20):1611-3.
4. Higginbotham EJ. Topical β -adrenergic antagonists and quinidine: A risky interaction. *Arch Ophthalmol* 1996; 114(6): 745-6.
5. Kaila R, Huupponen R, Karhuvaara S, Havula P, Scheinin M, Lisalo E, Salminen L. β -Blocking effects of timolol at low plasma concentrations. *Clin Pharmacol* 1991;49(1):53-8.
6. Katz IM, Hubbard WA, Getson AJ, Gould LA. Intraocular pressure decrease in normal volunteers following timolol ophthalmic solution. *Invest Ophthalmol* 1976; 15(6): 489-92.
7. Katz IM, Kulaga SF, Gould AL, Miller IM, Clineschmidt CM, Wittreich JM. Long-term tolerability and efficacy of timolol ophthalmic solution. *Glaucoma* 1987;9:84-8.
8. Mackie JA, Seal DV, Pescod JM. Beta-adrenergic receptor blocking drugs: tear lysozyme and immunological screening for adverse reaction. *Br J Ophthalmol* 1977;61:354-9.
9. Rozier A, Mazuel C, Grove J, Plazonnet B. GELRITE: A novel, ion-activated, in situ Gelling polymer for ophthalmic vehicles. Effect on bioavailability of timolol. *Intl J Pharmaceut* 1989;57:163-68.
10. Samples JR, Meyer SM. Use of ophthalmic medications in pregnant and nursing women. *Am J of Ophthalmol* 1988;106(5):616-23.
11. Toogood JH. Beta-blocker therapy and the risk of anaphylaxis. *Can Med Assoc J* 1987; 136(9): 929-33.
12. Vela MA, Campbell DG. Hypotony and ciliochoroidal detachment following pharmacologic aqueous suppressant therapy in previously filtered patients. *Ophthalmol* 1985;92(1):50-7.
13. Yablonski ME, Zimmerman TJ, Waltman SR, Becker B. A fluorophotometric study of the effect of topical timolol on aqueous humor dynamics. *Exp Eye Res* 1978; 27: 135-42.
14. Zimmerman TJ, Harbin R, Pett M, Kaufman HE. Timolol and facility of outflow. *Invest*

Ophthalmol Vis Sci 1977; 16(7): 623-4.

15. Zimmerman TJ, Kaufman HE. Timolol a β -adrenergic blocking agent for the treatment of glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1977; 95: 601-4.
16. Zimmerman TJ, Kaufman HE. Timolol: A new drug for the treatment of Glaucoma? *Symposium on Ocular Therapy* 1977; 10: 69-76.
17. Zimmerman TJ, Kaufman HE. Timolol: Dose response and duration of action. *Arch Ophthalmol* 1977; 95: 605-7.
18. Zimmerman TJ. Timolol maleate - a new glaucoma medication? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1977; 16(8): 687-8.
19. Monographie de produit. ^{Pr}APO-TIMOP[®] (collyre de maléate de timolol), collyre stérile de timolol à 0,25 % et 0,5 %. Traitement de l'hypertonie oculaire. Apotex inc. Date de révision : 12 mai 2009.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr **pms-TIMOLOL** Collyre de maléate de timolol USP

La présente notice, conçue spécifiquement pour les consommateurs, est la partie III d'une monographie de produit publiée lorsque le médicament pms-TIMOLOL (collyre de maléate de timolol) a été approuvé pour sa mise en marché au Canada. La notice constitue un résumé et ne fournit pas tous les renseignements sur pms-TIMOLOL. Consultez votre médecin ou votre pharmacien pour toute question concernant le médicament.

À PROPOS DU MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

pms-TIMOLOL est une marque de commerce de collyre de maléate de timolol, disponible **uniquement sous ordonnance** de votre médecin. pms-TIMOLOL (maléate de timolol) est un collyre (gouttes pour les yeux) contenant un bêtabloquant, qui abaisse la pression oculaire dans des maladies comme le glaucome et l'hypertonie oculaire; il est disponible sur ordonnance seulement.

Rappel : le présent médicament a été prescrit spécifiquement pour traiter votre maladie. **Ne donnez pas ce médicament à d'autres, et ne l'utilisez pas pour d'autres maladies.**

Les effets de ce médicament :

L'ingrédient actif, le maléate de timolol, est un bêtabloquant. Il abaisse la pression oculaire.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

N'utilisez pas pms-TIMOLOL en cas de :

- allergie à l'un des ingrédients
- asthme présent ou passé
- maladie pulmonaire obstructive chronique
- certaines maladies cardiaques
- allaitement actuel ou prévu.

L'ingrédient médicamenteux est :

Maléate de timolol.

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Phosphate de sodium monobasique et dibasique, hydroxyde de sodium, et eau pour injection. Chlorure de benzalkonium est ajouté comme agent de conservation.

Les formes posologiques sont :

pms-TIMOLOL (collyre de maléate de timolol) est un type de goutte stérile pour les yeux.

pms-TIMOLOL (collyre de maléate de timolol) à 2,5 mg (0,25 %) ou à 5 mg (0,5 %) par ml est une solution transparente, incolore ou jaune pâle, offerte en format de

5 ml ou de 10 ml, dans un un flacon distributeur ophtalmique de 11 ml fait de plastique blanc opaque, muni d'un compte-goutte de plastique blanc opaque et d'un couvercle de plastique opaque jaune avec ruban d'étanchéité.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Ce médicament pourrait ne pas convenir à certains patients. Avisez votre médecin si vous croyez que **n'importe laquelle** des situations suivantes s'applique à vous :

- Tout problème de santé présent ou passé, particulièrement asthme et autre problèmes respiratoires ou cardiaques;
- Allergie à quelque médicament que ce soit;
- pms-TIMOLOL (collyre de maléate de timolol) contient l'agent de conservation chlorure de benzalkonium. Cet agent de conservation peut être absorbé par les lentilles cornéennes souples. Si vous portez des lentilles cornéennes, vous devriez consulter votre médecin avant d'utiliser pms-TIMOLOL. N'appliquez pas le produit en portant des lentilles cornéennes souples. Enlevez les lentilles avant application et attendez au moins 15 minutes avant de les remettre en place.
- Antécédents de problèmes thyroïdiens.
- Antécédents de problèmes oculaires tels que décollement de la choroïde.
- Antécédents ou développement de problèmes circulatoires au cerveau
- Grossesse actuelle ou prévue.
- Allaitement actuel ou prévu.
Le timolol passe dans le lait maternel. Discutez-en avec votre médecin.

pms-TIMOLOL N'EST PAS RECOMMANDÉ POUR LES ENFANTS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Votre médecin doit également savoir quels médicaments (et gouttes pour les yeux) vous prenez ou envisagez prendre, dont les médicaments en vente libre. Cela est particulièrement important si vous prenez des médicaments pour traiter l'hypertension, une maladie cardiaque ou la dépression, notamment : bêtabloquants comme l'aténolol, épinéphrine, quinidine, bloqueurs calciques ou médicaments provoquant une déplétion des catécholamines comme la réserpine.

BON USAGE DU MÉDICAMENT

Lisez soigneusement les instructions suivantes. **Pour de plus amples explications ou informations, adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien.**

- Ne commencez pas à prendre d'autre médicament sans en avoir discuté avec votre médecin ou votre pharmacien.
- Si vous croyez avoir une réaction allergique à pms-TIMOLOL (collyre de maléate de timolol), par exemple une éruption cutanée ou rougeur et démangeaison des yeux, arrêtez de l'utiliser et contactez votre médecin ou votre pharmacien dès que possible.
- En cas d'irritation des yeux ou de tout autre nouveau problème oculaire (p. ex. : œil rouge, enflure des paupières), contactez immédiatement votre médecin.
- Si vous utilisez pms-TIMOLOL ainsi qu'un autre collyre, séparez l'instillation des deux produits d'au moins 10 minutes.
- Ne laissez pas l'embout du flacon toucher votre œil ou la région qui l'entoure. Il pourrait être contaminé par des bactéries pouvant causer des infections aux yeux, ce qui pourrait entraîner de graves lésions de l'œil, et même la cécité. Pour éviter toute contamination du flacon, assurez-vous que l'embout ne soit jamais en contact avec quoi que ce soit.
- Contactez votre médecin sans délai si vous devez subir une intervention chirurgicale à l'œil ou en cas d'apparition d'un nouveau problème (p. ex. : traumatisme, infection, etc.).

Posologie usuelle chez l'adulte :

La posologie appropriée et la durée du traitement seront déterminées par votre médecin.

La posologie usuelle est d'une goutte dans l'œil atteint, le matin et le soir.

Surdose :

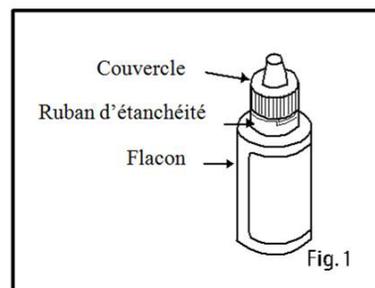
Si vous avez instillé trop de gouttes dans votre œil ou avez avalé une quantité quelconque du contenu du flacon, contactez votre médecin immédiatement.

Dose manquée :

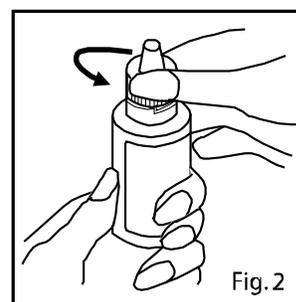
Il importe d'appliquer pms-TIMOLOL tel que prescrit par votre médecin. Si vous oubliez une dose, appliquez-la le plus tôt possible. Toutefois, s'il est presque temps d'appliquer la dose suivante, sautez la dose manquée et appliquez la dose suivante selon l'horaire habituel. Ne doublez pas la dose.

INSTRUCTIONS

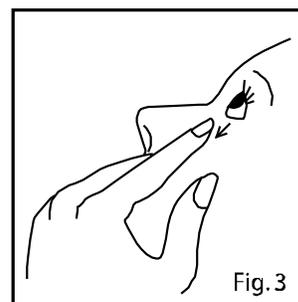
1. Avant d'utiliser le médicament pour la première fois, assurez-vous que le ruban d'étanchéité scellant le couvercle est intact (Fig. 1).



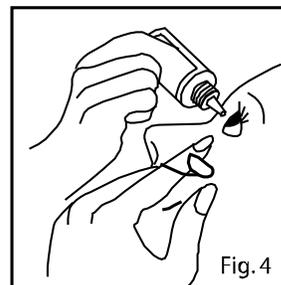
2. Pour rompre le ruban et ouvrir le flacon, dévissez le couvercle dans le sens indiqué par la flèche (Fig. 2).



3. Inclinez votre tête vers l'arrière et tirez votre paupière inférieure vers le bas afin de former une pochette entre l'œil et la paupière (Fig. 3).



4. Renversez le flacon et pressez-le légèrement (voir figure 4) jusqu'à ce qu'une goutte se dépose dans l'œil, tel que prescrit par votre médecin.



NE LAISSEZ PAS L'EMBOU TOUCHER VOTRE OËIL NI VOTRE PAUPIÈRE.

Les collyres mal manipulés peuvent être contaminés par des bactéries courantes, pouvant causer des infections de l'œil. L'utilisation de collyres contaminés peut résulter en des lésions sérieuses de l'œil, pouvant causer la cécité. Si vous croyez que votre collyre est contaminé, ou s'il apparaît une infection de l'œil, contactez votre médecin immédiatement pour savoir si vous devriez continuer à utiliser le même flacon.

5. Répétez les étapes 3 et 4 avec l'autre œil si votre médecin vous a dit de le faire.
6. Remplacez le couvercle en le vissant jusqu'à ce qu'il s'appuie fermement sur le flacon. Ne vissez pas trop.
7. Après avoir utilisé toutes les doses, il demeurera un peu de pms-TIMOLOL dans le flacon. Ne vous en inquiétez pas car une quantité supplémentaire de pms-TIMOLOL a été ajoutée, et vous obtiendrez toute la quantité nécessaire du produit, tel que prescrit par votre médecin. N'essayez pas de retirer l'excédent de médicament du flacon.
8. Dites à votre médecin si vous portez des lentilles cornéennes. Selon le type de lentilles, il est possible que votre médecin vous recommande de ne les remettre en place que 15 minutes au moins après application de pms-TIMOLOL.

EFFETS INDÉSIRABLES ET COMMENT RÉAGIR

- Tout médicament peut avoir des effets non souhaités ou indésirables, appelés effets secondaires. Bien que tous ces effets secondaires ne se produiront sans doute pas, s'il s'en produit, vous pourriez avoir besoin de soins médicaux.
- Vous pourriez présenter des symptômes oculaires tels que brûlement, picotement, sécheresse, rougeur des yeux, sensation de corps étranger ou changements visuels, tels que diplopie (voir double).
- D'autres effets indésirables rares peuvent survenir, et certains peuvent être graves. Ils peuvent comprendre un essoufflement.
- On a rapporté de rares cas où le timolol avait aggravé la faiblesse musculaire de certains patients atteints de myasthénie grave.
- Votre médecin et votre pharmacien ont la liste complète des effets possibles de ce médicament. Veuillez aviser rapidement l'un ou l'autre de tout symptôme inhabituel.
- Les présents effets indésirables du collyre de maléate de timolol peuvent affecter la capacité de certains patients à conduire et manipuler des machines.

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES : FRÉQUENCE ET COMMENT RÉAGIR

Symptôme/effet		Parlez à votre médecin ou pharmacien		Cessez le médicament et appelez votre médecin ou pharmacien
		Cas graves	Tous les cas	
Peu fréquent	Pouls lent			✓
Rare	Effets sur le cœur tels que pouls irrégulier, bloc cardiaque, pression artérielle basse			✓
	Réactions allergiques : enflure de la bouche et de la gorge, souffle court, urticaire, démangeaison importante et éruption cutanée.			✓

La présente liste d'effets indésirables est incomplète. En cas d'effet inattendu survenant durant la prise de pms-TIMOLOL, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

RANGEMENT DU MÉDICAMENT

Conserver à température ambiante (15°C à 30°C), à l'abri de la lumière.

CONSERVEZ TOUS LES MÉDICAMENTS HORS D'ATTEINTE DES ENFANTS.

SIGNALEMENT D'EFFETS INDÉSIRABLES

SOUPÇONNÉS

Vous pouvez rapporter tout effet indésirable soupçonné d'être associé à un produit de santé en le signalant au Programme Canada Vigilance, de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne, à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone sans frais au 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance puis en l'envoyant :
 - Par télécopieur sans frais au 1-866-678-6789, ou
 - Par la poste au :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa, ON K1A 0K9

Les étiquettes de port payé, les formulaires de déclaration de Canada Vigilance et le mode d'emploi sur la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web MedEffetMC Canada, à l'adresse : www.santecanada.gc.ca/medeffet

N.B. : Si vous avez besoin d'informations sur le traitement d'un effet secondaire, veuillez vous adresser à votre professionnel de la santé avant de contacter Canada Vigilance. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas d'avis médical.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Pharmascience inc., au 1-888-550-6060.

Ce dépliant a été rédigé par

Pharmascience inc.
Montréal Québec
H4P 2T4

Dernière révision : 18 mai 2012