

MONOGRAPHIE  
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

**PrTIMOPTIC-XE®**

Maléate de timolol

Collyre stérile au maléate de timolol avec gellane, timolol à 0,5 % (poids/volume), ophtalmique  
Traitement d'une pression intraoculaire élevée

Elvium Life Sciences  
3381 Steeles Avenue East, bureau 310  
Toronto (Ontario)  
M2H 3S7

Date d'autorisation initiale :  
28 octobre 2016

Date de révision :  
7 décembre 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 265527

TIMOPTIC-XE® est une marque déposée de Elvium Life Sciences

## **MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE**

Sans objet

### **TABLE DES MATIÈRES**

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>4</b>
4.1 Considérations posologiques.....	4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique .....	5
4.5 Dose omise .....	5
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>5</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</b> .....	<b>6</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>7</b>
7.1 Populations particulières.....	10
7.1.1 Femmes enceintes.....	10
7.1.2 Femmes qui allaitent .....	10
7.1.3 Enfants.....	11
7.1.4 Personnes âgées.....	11
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>11</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	11
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	11
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b> .....	<b>14</b>
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	14
9.4 Interactions médicament-médicament .....	15
9.5 Interactions médicament-aliment .....	15

9.6	Interactions médicament- plante médicinale.....	15
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire .....	15
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>16</b>
10.1	Mode d'action .....	16
10.2	Pharmacodynamie.....	16
10.3	Pharmacocinétique.....	17
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>	<b>17</b>
<b>12</b>	<b>PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT .....</b>	<b>17</b>
	<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>18</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>18</b>
<b>14</b>	<b>ÉTUDES CLINIQUES.....</b>	<b>18</b>
14.1	Essais cliniques par indication .....	18
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>19</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>19</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS .....</b>	<b>23</b>

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ**

### **1 INDICATIONS**

TIMOPTIC-XE® (collyre au maléate de timolol avec gellane) est indiqué pour :

- réduire la pression intraoculaire chez les patients qui présentent une hypertension oculaire.

#### **1.1 Enfants**

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée. Par conséquent, aucune indication d'utilisation n'a été autorisée pour cette population.

#### **1.2 Personnes âgées**

Personnes âgées (> 65 ans) : Les données tirées de l'expérience acquise auprès des personnes âgées ne laissent pas croire qu'il existe des différences importantes sur le plan de l'innocuité et de l'efficacité de TIMOPTIC-XE dans cette population.

### **2 CONTRE-INDICATIONS**

Le maléate de timolol est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la préparation, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

- Affection respiratoire réactionnelle, y compris l'asthme bronchique ou des antécédents d'asthme bronchique, et bronchopneumopathie chronique obstructive grave
- Bradycardie sinusale, maladie du sinus, bloc sino-auriculaire, bloc auriculoventriculaire du 2<sup>e</sup> ou du 3<sup>e</sup> degré, insuffisance cardiaque manifeste, choc cardiogénique

### **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

#### **4.1 Considérations posologiques**

- Au besoin, on peut administrer un myotique ou de l'épinéphrine par voie topique ou un inhibiteur de l'anhydrase carbonique par voie générale en concomitance avec TIMOPTIC-XE. Les autres médicaments topiques doivent être administrés au moins dix minutes avant l'instillation de TIMOPTIC-XE.
- Étant donné que la réduction de la pression intraoculaire peut prendre quelques semaines avant de se stabiliser chez certains patients traités au moyen de TIMOPTIC-XE, l'examen de suivi devrait inclure une mesure de la pression intraoculaire après une période de traitement d'environ quatre semaines par TIMOPTIC-XE.

## 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

- Adultes ( $\geq 18$  ans) : La posologie de TIMOPTIC-XE est de une goutte dans chaque œil atteint, une fois par jour. Inverser le flacon fermé et l'agiter une fois avant l'administration. Il n'est pas nécessaire d'agiter le flacon plus d'une fois.

On peut réduire l'absorption générale du médicament en pratiquant une occlusion lacrymonasale ou en fermant les paupières pendant 2 minutes. Il peut en résulter une augmentation de l'activité locale.

### Remplacement d'un autre médicament par TIMOPTIC-XE

Quand on veut remplacer TIMOPTIC (collyre au maléate de timolol, USP) par TIMOPTIC-XE, il faut cesser le traitement avec TIMOPTIC en administrant la dose quotidienne complète. Le lendemain, on peut commencer le traitement avec la même teneur de TIMOPTIC-XE.

Quand on veut remplacer un autre bêta-bloquant ophtalmique administré par voie topique par TIMOPTIC-XE, il faut cesser le traitement précédent en administrant la dose quotidienne complète. Le lendemain, on commence le traitement avec TIMOPTIC-XE à raison d'une goutte dans chaque œil atteint, une fois par jour.

Quand on veut remplacer un antiglaucomeux administré seul, autre qu'un bêta-bloquant ophtalmique topique, par TIMOPTIC-XE, il faut maintenir l'administration de ce médicament et ajouter l'instillation d'une goutte de TIMOPTIC-XE dans chaque œil atteint, une fois par jour. Le lendemain, il faut cesser complètement l'administration de l'autre antiglaucomeux et poursuivre le traitement avec TIMOPTIC-XE.

Quand on veut remplacer plusieurs antiglaucomeux administrés de façon concomitante par TIMOPTIC-XE, la transition doit se faire en fonction des besoins du patient. Selon le cas, le médecin pourra cesser l'administration de tous les autres antiglaucomeux ou de quelques-uns seulement. L'ajustement posologique doit porter sur un seul médicament à la fois.

- Enfants ( $< 18$  ans) : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour la population pédiatrique (voir [1.1 Enfants](#)).

## 4.5 Dose omise

Si une dose est oubliée, elle doit être administrée le plus tôt possible. Cependant, s'il est presque temps d'administrer la dose suivante, les gouttes oubliées doivent être omises et la dose suivante doit être administrée selon l'horaire habituel.

## 5 SURDOSAGE

On a rapporté des cas de surdosage accidentel avec TIMOPTIC (collyre au maléate de timolol, USP) qui ont entraîné des effets généraux semblables à ceux observés avec les bêta-bloquants

administrés par voie orale, notamment des étourdissements, des céphalées, une dyspnée, une bradycardie, un bronchospasme et un arrêt cardiaque (voir aussi [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Les mesures thérapeutiques recommandées sont les suivantes :

**Ingestion du produit :** Pratiquer un lavage gastrique. Des études ont montré que le timolol n'est pas dialysé facilement.

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

**Hypotension :** Administrer un vasopresseur sympathicomimétique comme la dopamine, la dobutamine ou le lévartérérol. 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 :** On recommande d'instaurer immédiatement le traitement habituel au moyen d'un dérivé digitalique, de diurétiques et d'oxygène. Dans les cas réfractaires, on conseille d'administrer de l'aminophylline par voie intraveineuse. Au besoin, ce traitement peut être suivi de l'administration de chlorhydrate de glucagon, dont l'action serait bénéfique selon certains rapports.

**Bloc cardiaque (du 2<sup>e</sup> ou du 3<sup>e</sup> degré) :** Administrer du chlorhydrate d'isoprotérénol ou implanter un stimulateur cardiaque par voie transveineuse.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

## 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Ophthalmique	Collyre à 0,5 % poids/volume de timolol	Bromure de benzododécinium à 0,012 % comme préservateur, gomme gellane, mannitol, trométhamine et eau pour injection

TIMOPTIC-XE est une préparation de maléate de timolol contenant un nouvel excipient. C'est une solution aqueuse stérile. Chaque mL de TIMOPTIC-XE à 0,5 % poids/volume contient 5,0 mg de timolol (6,8 mg de maléate de timolol).

La gomme gellane utilisée dans cette solution contient un hétéropolysaccharide anionique très purifié. En présence de cations, les solutions aqueuses de gomme gellane à faibles

concentrations en polymères forment un gel clair transparent. La concentration du cation sodium dans les larmes est idéale pour provoquer la gélification de la substance instillée dans le sac lacrymal. TIMOPTIC-XE se gélifie au contact du film lacrymal précornéen. L'excipient de TIMOPTIC-XE, la gomme gellane, permet d'accroître la durée du contact du médicament avec l'œil.

TIMOPTIC-XE est une solution ophtalmique aqueuse stérile, incolore ou presque, légèrement opalescente et légèrement visqueuse. Il est offert dans un distributeur ophtalmique translucide en polyéthylène de haute densité, muni d'un embout scellé à débit réglé, d'un côté flexible cannelé que l'on presse pour faire sortir les gouttes et d'un bouchon en deux pièces.

À la première utilisation, le mécanisme du bouchon blanc opaque en deux pièces perce le sceau de l'embout à débit réglé, puis il se bloque pour devenir un bouchon monopiece pendant la période d'utilisation du flacon distributeur. Une bande de sécurité apposée sur le devant du flacon sert d'indicateur d'effraction.

Collyre TIMOPTIC-XE avec gellane contenant 5 mg (0,5 % poids/volume) de timolol par mL; présenté dans un distributeur de 5 mL, muni d'une étiquette de couleur bleu foncé sur le bouchon.

## **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

Comme c'est le cas avec d'autres collyres, ce médicament peut être absorbé par l'organisme. Les mêmes types d'effets cardiovasculaires, pulmonaires et autres effets indésirables observés après l'administration de bêta-bloquants à action générale peuvent survenir lors d'un traitement au moyen d'un bêta-bloquant topique.

### **Cancérogenèse et mutagenèse**

Voir la section Cancérogénicité à la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

### **Appareil cardiovasculaire**

Chez les patients hypotendus atteints d'une maladie cardiovasculaire (p. ex., une maladie coronarienne, l'angor de Prinzmetal et une insuffisance cardiaque), le traitement au moyen de bêta-bloquants doit être évalué attentivement et le recours à d'autres substances actives doit être envisagé.

Avant d'instaurer un traitement avec TIMOPTIC-XE, il est nécessaire de maîtriser adéquatement l'insuffisance cardiaque. Chez les patients présentant des antécédents de maladies cardiovasculaires, y compris l'insuffisance cardiaque, il faut surveiller les signes d'aggravation de ces maladies et vérifier la fréquence du pouls.

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

Des réactions respiratoires et cardiaques ont été rapportées après l'administration de TIMOPTIC (collyre au maléate de timolol, USP), y compris des décès attribuables à un

bronchospasme chez des asthmatiques et, rarement, des décès reliés à une insuffisance cardiaque. Ces réactions peuvent également survenir lors d'un traitement au moyen de TIMOPTIC-XE.

En raison des effets possibles des bêta-bloquants 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 l'instauration du traitement avec TIMOPTIC-XE, il faut songer à un traitement de remplacement.

Les patients atteints d'un trouble grave de la circulation sanguine périphérique (p. ex., une forme grave de la maladie ou du syndrome de Raynaud) doivent être traités avec prudence.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Une vision floue passagère ou d'autres troubles visuels peuvent survenir et nuire à la capacité de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines. Si sa vision est floue au moment de l'instillation, le patient doit attendre que sa vision redevienne nette avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

### **Système endocrinien et métabolisme**

#### ***Masquage des symptômes d'hypoglycémie chez les patients atteints de diabète***

On doit administrer TIMOPTIC-XE avec prudence aux patients sujets à l'hypoglycémie spontanée et aux patients diabétiques (surtout dans les cas de diabète instable) qui prennent de l'insuline ou des hypoglycémifiants par voie orale. Les bêta-bloquants peuvent masquer les signes et les symptômes d'une hypoglycémie aiguë.

#### ***Masquage de la thyrotoxicose***

Les bêta-bloquants peuvent masquer certains signes cliniques d'hyperthyroïdie (p. ex., la tachycardie). Aussi, les sujets chez qui une thyrotoxicose peut se manifester doivent faire l'objet d'une attention particulière afin que la prise du bêta-bloquant ne soit pas interrompue brusquement, ce qui pourrait déclencher une crise thyrotoxique.

### **Système immunitaire**

#### ***Risque de réaction anaphylactique***

Les patients qui ont des antécédents d'atopie ou de réactions anaphylactiques graves à l'égard d'une variété d'allergènes peuvent, au cours d'un traitement avec des bêta-bloquants, présenter des réactions plus prononcées à la suite de contacts répétés avec ces allergènes, que ce soit de façon accidentelle ou dans un contexte diagnostique ou thérapeutique. Il est possible également que ces patients ne répondent pas au traitement des réactions anaphylactiques avec les doses usuelles d'épinéphrine puisque le timolol peut amortir l'effet stimulant de l'épinéphrine sur les récepteurs bêta-adrénergiques. Dans de tels cas, il faut envisager d'utiliser des solutions de rechange au traitement avec l'épinéphrine.



## **Systeme nerveux**

### ***Faiblesse musculaire***

On a rapporté que les bêta-bloquants pouvaient aggraver la faiblesse musculaire accompagnant certains symptômes myasthéniques (p. ex., diplopie, ptosis et faiblesse générale). On a rapporté, quoique rarement, que le timolol augmentait la faiblesse musculaire chez les patients présentant des symptômes myasthéniques.

### **Fonction visuelle**

Chez les patients atteints de glaucome à angle étroit, l'objectif immédiat du traitement consiste à agrandir l'angle irido-cornéen. Pour ce faire, il faut produire une constriction de la pupille à l'aide d'un myotique. Le maléate de timolol n'exerce que peu ou pas d'effet sur la pupille. Par conséquent, lorsque l'objectif du traitement est de réduire la pression intraoculaire dans un cas de glaucome à angle étroit, il faut administrer TIMOPTIC-XE conjointement avec un myotique.

### ***Décollement choroïdien***

Un décollement choroïdien a été rapporté lors de traitements visant à diminuer la production d'humeur aqueuse (timolol, acétazolamide ou association médicamenteuse) à la suite d'une chirurgie filtrante. Dans les cas de décollement choroïdien chronique ou récidivant, on doit cesser toute forme de traitement visant à diminuer la production d'humeur aqueuse et juguler énergiquement l'inflammation endogène.

Comme dans le cas d'autres antiglaucmateux, une diminution de la réponse thérapeutique a été rapportée chez certains patients à la suite d'un traitement prolongé avec TIMOPTIC (collyre au maléate de timolol, USP). Toutefois, dans des études cliniques d'une durée minimale de 3 ans auxquelles ont participé 164 patients, aucune différence significative de la pression intraoculaire moyenne n'a été observée après la stabilisation initiale de l'hypertension oculaire.

### ***Verres de contact***

Le préservateur contenu dans TIMOPTIC-XE est le bromure de benzododécinium. Ce préservateur est un composé d'ammonium quaternaire qui peut être absorbé par les verres de contact souples. Aucune étude n'a été effectuée avec TIMOPTIC-XE auprès de patients portant des verres de contact. Cependant, le temps requis dans une étude clinique pour que 50 % du collyre avec gellane soit éliminé de l'œil a atteint jusqu'à 30 minutes.

## **Considérations périopératoires**

### ***Intervention chirurgicale importante***

Les avis sont partagés sur la nécessité ou l'utilité de cesser tout traitement avec des bêta-bloquants avant une intervention chirurgicale importante. Le blocage des récepteurs bêta-adrénergiques altère la capacité du cœur de répondre à des stimuli réflexes à médiation bêta-

adrénergique, ce qui peut augmenter le risque lié à une anesthésie générale au cours d'une intervention chirurgicale.

Les préparations ophtalmiques à base de bêta-bloquants peuvent inhiber les effets généraux des bêta-agonistes (p. ex., l'adrénaline). Lorsqu'un patient est traité au moyen de TIMOPTIC-XE, l'anesthésiste doit en être informé.

Certains patients traités au moyen de bêta-bloquants ont présenté une hypotension grave et prolongée au cours de l'anesthésie. On a aussi rapporté des cas où il a été difficile de rétablir ou de maintenir le rythme cardiaque. C'est pourquoi certains experts recommandent le retrait graduel du traitement avec un bêta-bloquant lorsqu'une intervention chirurgicale n'est pas urgente. Dans les cas où cela s'avère nécessaire pendant l'intervention, il est possible d'inverser les effets des bêta-bloquants par l'administration de doses suffisantes de stimulants adrénergiques (agonistes), tels l'isoprotérénol, la dopamine, la dobutamine et le lévartérénol.

## **Appareil respiratoire**

Chez les patients atteints de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) légère ou modérée, TIMOPTIC-XE doit être administré avec prudence, et seulement si les avantages escomptés l'emportent sur les risques possibles.

### **7.1 Populations particulières**

#### **7.1.1 Femmes enceintes**

TIMOPTIC-XE n'a pas fait l'objet d'études chez les femmes enceintes. Par conséquent, l'administration de TIMOPTIC-XE dans ces cas requiert que l'on soupèse les avantages escomptés en regard des risques éventuels. Des études sur la tératogenèse effectuées chez des souris et des lapins recevant du timolol à des doses de 2 à 50 mg/kg/jour n'ont pas révélé d'effet tératogène, mais ont évoqué une embryotoxicité à la dose la plus forte.

Les études épidémiologiques n'ont pas révélé d'effets se manifestant par des malformations, mais montrent un risque de retard de croissance intra-utérine lorsque des bêta-bloquants sont administrés par voie orale.

De plus, des signes et symptômes de blocage bêta-adrénergique (p. ex., bradycardie, hypotension, détresse respiratoire et hypoglycémie) ont été observés chez le nouveau-né lorsque des bêta-bloquants ont été administrés jusqu'à l'accouchement. TIMOPTIC-XE ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins de nécessité absolue. Si TIMOPTIC-XE est administré jusqu'à l'accouchement, le nouveau-né doit être surveillé de près au cours des premiers jours de sa vie.

#### **7.1.2 Femmes qui allaitent**

Le timolol se retrouve dans le lait maternel chez l'humain. À cause des risques d'effets indésirables graves chez le nouveau-né nourri au sein, la mère devrait soit interrompre le traitement, soit cesser d'allaiter, selon l'importance du traitement pour la mère.

### 7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

### 7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Sans objet

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Comme c'est le cas avec d'autres collyres, TIMOPTIC-XE pénètre dans la circulation générale, ce qui peut causer des effets indésirables semblables à ceux observés avec les bêta-bloquants à action générale. Les autres effets indésirables comprennent les réactions observées avec la classe des bêta-bloquants ophtalmiques.

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

Les effets indésirables signalés le plus souvent avec TIMOPTIC-XE sont généralement de nature oculaire (voir [Effets indésirables observés au cours des études cliniques, Fonction visuelle](#)).

### 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

L'effet indésirable relié au médicament rapporté le plus fréquemment (6,0 %) dans les premières études cliniques avec TIMOPTIC-XE a été une vision brouillée transitoire, d'une durée de 30 secondes à 5 minutes, après l'instillation

Les effets indésirables suivants, peut-être, probablement ou certainement reliés au médicament, ont été signalés à une fréquence d'au moins 1 % dans les études cliniques contrôlées par un traitement actif :

Les effets indésirables rapportés avec TIMOPTIC (collyre au maléate de timolol, USP) peuvent également survenir avec l'administration de TIMOPTIC-XE (voir la liste ci-dessous).

#### **Organisme entier**

Céphalées, asthénie, fatigue.



## **Systeme cardiovasculaire**

On a observé le déclenchement ou l'aggravation de certains troubles cardiovasculaires, pulmonaires ou autres, probablement reliés aux effets généraux du blocage des récepteurs bêta-adrénergiques (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)), tels que bradycardie, douleur thoracique, arythmie, hypotension, syncope, bloc cardiaque, accident vasculaire cérébral, ischémie cérébrale, palpitations, bloc auriculo-ventriculaire, arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque, insuffisance cardiaque congestive, œdème, claudication, phénomène de Raynaud et froideur des extrémités. Une hypoglycémie dont les symptômes avant-coureurs avaient été masqués chez les patients présentant un diabète insulino-dépendant a aussi été signalée, quoique rarement.

Au moment de l'effet minimal (soit 24 heures après l'administration de TIMOPTIC-XE), la réduction moyenne de la fréquence cardiaque a été de 0,8 battement/minute alors que 2 heures après l'administration de la dose, elle a été de 3,8 battements/minute.

## **Appareil digestif**

Dysgueusie, nausées, diarrhée, dyspepsie, sécheresse de la bouche, douleur abdominale, vomissements.

## **Troubles de l'oreille et du labyrinthe**

Acouphène

## **Hypersensibilité**

Signes et symptômes de réactions allergiques, y compris anaphylaxie, œdème angio-neurotique, prurit, urticaire, éruption cutanée localisée ou générale.

## **Systeme immunitaire**

Lupus érythémateux disséminé.

## **Structures cutanées**

Alopécie, éruption psoriasiforme ou exacerbation d'un psoriasis.

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

Hypoglycémie.

## **Appareil musculosquelettique**

Myalgie.

## **Systeme nerveux/troubles psychiatriques**

Dépression, insomnie, cauchemars, perte de mémoire, aggravation des signes et des symptômes de myasthénie grave, étourdissements, paresthésie.

## **Fonction visuelle**

Une sensation de brûlure et de piqûre, des sécrétions, une sensation de corps étranger dans l'œil et des démangeaisons ont été signalées.

Signes et symptômes d'irritation oculaire : sensation de brûlure et picotements, démangeaison, larmolement, rougeur des yeux, conjonctivite, hyperémie conjonctivale, blépharite, kératite, vision brouillée, diminution de la sensibilité de la cornée et sécheresse des yeux. Une vision brouillée pourrait être signalée plus fréquemment avec TIMOPTIC-XE qu'avec TIMOPTIC.

Troubles de la vision : y compris des troubles de la réfraction (causés dans certains cas par l'arrêt du traitement au moyen d'un myotique), diplopie, érosion de la cornée, ptosis et décollement choroidien à la suite d'une chirurgie filtrante (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

### **Appareil respiratoire**

Bronchospasme (en particulier chez les patients présentant une maladie bronchospasmodique préexistante), insuffisance respiratoire, dyspnée, toux.

### **Appareil génito-urinaire**

Diminution de la libido, maladie de La Peyronie, dysfonction sexuelle.

### **Effets indésirables divers de cause indéterminée**

Les effets indésirables suivants ont été rapportés, mais aucune relation de cause à effet avec l'administration de TIMOPTIC n'a été établie : œdème microkystique de la macula chez l'aphaque, congestion nasale, anorexie, effets sur le système nerveux central (p. ex., modifications du comportement y compris confusion, hallucinations, anxiété, désorientation, nervosité, somnolence et autres troubles psychiques), hypertension, fibrose rétropéritonéale, pseudopemphigus.

## **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses**

L'emploi concomitant de deux bêta-bloquants topiques n'est pas recommandé en raison des effets additifs potentiels.

L'emploi de TIMOPTIC-XE en concomitance avec l'administration par voie orale de bloqueurs des canaux calciques ou de bêta-bloquants, de médicaments provoquant une déplétion en catécholamines, d'antiarythmiques, de glucosides digitaliques, de parasymphomimétiques, de guanéthidine ou d'inhibiteurs de l'isoenzyme CYP2D6 peut entraîner une potentialisation des effets indésirables généraux.

En raison d'une exacerbation de l'hypertension de rebond, la prudence est recommandée lorsque la clonidine est utilisée en concomitance avec TIMOPTIC-XE et lors de son retrait.

Dans de rares cas, les paramètres de laboratoire courants peuvent être modifiés par l'administration de TIMOPTIC-XE.

Aucune étude précise portant sur les interactions médicamenteuses n'a été effectuée avec TIMOPTIC-XE.

#### 9.4 Interactions médicament-médicament

**Bêta-bloquants** : On doit surveiller de près l'état des patients qui reçoivent déjà un bêta-bloquant par voie orale et à qui l'on administre TIMOPTIC-XE afin de déceler tout effet additif possible sur la pression intraoculaire, ou encore sur les effets généraux du blocage des récepteurs bêta-adrénergiques (hypotension ou bradycardie, ou les deux). L'administration concomitante de deux bêta-bloquants topiques n'est pas recommandée.

**Bloqueurs des canaux calciques et médicaments provoquant une déplétion en catécholamines** : L'administration de TIMOPTIC-XE en même temps que l'administration par voie orale de bloqueurs des canaux calciques, de bêta-bloquants, de médicaments provoquant une déplétion en catécholamines, telle la réserpine, d'antiarythmiques, de glucosides digitaliques, de parasymphomimétiques ou de guanéthidine peut entraîner des effets additifs et causer de l'hypotension ou une bradycardie marquée, ou les deux à la fois.

**Clonidine** : Les bêta-bloquants administrés par voie orale peuvent exacerber l'hypertension de rebond qui peut suivre l'arrêt du traitement au moyen de la clonidine. Si ces deux médicaments sont administrés de façon concomitante, il faut cesser l'administration du bêta-bloquant plusieurs jours avant le retrait graduel de la clonidine. Lorsqu'on veut remplacer la clonidine par un bêta-bloquant, il faut attendre plusieurs jours après le retrait de la clonidine avant d'instaurer le traitement au moyen du bêta-bloquant.

**Épinéphrine** : Même si le maléate de timolol administré seul n'exerce que peu ou pas d'effet sur le diamètre de la pupille, quelques cas de mydriase ont été observés après l'administration concomitante d'épinéphrine. Le risque de mydriase existe également lorsque TIMOPTIC-XE est administré conjointement avec de l'épinéphrine.

**Quinidine** : Une potentialisation du blocage général des récepteurs bêta-adrénergiques (p. ex., une diminution de la fréquence cardiaque, une dépression) a été observée au cours d'un traitement concomitant au moyen d'inhibiteurs du CYP2D6 (p. ex., quinidine et inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine) et de timolol.

#### 9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune étude précise portant sur les interactions entre TIMOPTIC-XE et les aliments n'a été effectuée.

#### 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

#### 9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Des modifications importantes sur le plan clinique des résultats des analyses courantes de laboratoire ont rarement été reliées à l'administration de maléate de timolol à action générale. De légères augmentations du taux d'azote uréique sanguin et des taux sériques de potassium, d'acide urique et de triglycérides ainsi que de faibles diminutions du taux

d'hémoglobine, de l'hématocrite et du taux de cholestérol HDL ont été observées. Cependant, ces modifications n'étaient ni évolutives ni reliées à des manifestations cliniques.

## **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **10.1 Mode d'action**

Le maléate de timolol est un inhibiteur non sélectif des récepteurs bêta-adrénergiques dépourvu d'activité sympathicomimétique intrinsèque importante, d'activité dépressive directe sur le myocarde ou d'effet anesthésique local (activité stabilisatrice de la membrane). Le maléate de timolol se lie de façon réversible à un constituant de la membrane cellulaire, soit le récepteur bêta-adrénergique, inhibant ainsi la réponse biologique qui se produit généralement lorsque le récepteur est activé. Cet antagonisme spécifique de compétition inhibe la stimulation des récepteurs bêta-adrénergiques provoquée par les catécholamines tant endogènes qu'exogènes (agonistes). Il est possible d'inverser ce blocage en augmentant la concentration de l'agoniste, ce qui rétablira la réponse biologique habituelle.

### **10.2 Pharmacodynamie**

TIMOPTIC (collyre au maléate de timolol, USP) réduit la pression intraoculaire élevée ou normale, qu'elle soit attribuable ou non au glaucome. Une pression intraoculaire élevée est un facteur de risque important dans la pathogenèse de la perte de la vision reliée au glaucome. Plus la pression intraoculaire est élevée, plus les risques d'amputation du champ visuel et d'atteinte du nerf optique sont grands.

Le début d'action du maléate de timolol est habituellement rapide, soit environ 20 minutes après son instillation dans l'œil. La réduction maximale de la pression intraoculaire survient une ou deux heures après l'administration de TIMOPTIC et deux à quatre heures après l'administration de TIMOPTIC-XE. On a obtenu une réduction importante de la pression intraoculaire pendant une période pouvant atteindre 24 heures avec la teneur à 0,5 % du collyre TIMOPTIC, administré deux fois par jour, et du collyre TIMOPTIC-XE, administré une fois par jour. Des examens répétés, échelonnés sur une période de trois ans, indiquent que la réduction de la pression intraoculaire grâce à TIMOPTIC se maintient de façon satisfaisante.

Le maléate de timolol est un inhibiteur non sélectif des récepteurs bêta-adrénergiques dépourvu d'activité sympathicomimétique intrinsèque importante, d'activité dépressive directe sur le myocarde ou d'effet anesthésique local (activité stabilisatrice de la membrane).

À l'heure actuelle, le mécanisme exact par lequel le maléate de timolol abaisse la pression intraoculaire n'est pas clairement établi, bien qu'une étude au moyen de la fluorescéine ainsi que des études tonographiques semblent indiquer que son action serait principalement reliée à la réduction de la formation d'humeur aqueuse. Dans certaines études, toutefois, on a observé que le maléate de timolol facilitait légèrement l'écoulement de l'humeur aqueuse. Contrairement aux myotiques, le maléate de timolol abaisse la pression intraoculaire sans affecter l'accommodation ni le diamètre pupillaire ou en ne les affectant que très peu; c'est pourquoi les altérations de l'acuité visuelle causées par une augmentation de l'accommodation sont plutôt rares et qu'on n'observe pas non plus de vision affaiblie ou



brouillée ni d'héméralopie comme c'est le cas avec les myotiques. En outre, les patients qui ont des cataractes peuvent voir autour des opacités du cristallin, ce qui n'est pas le cas lorsqu'il y a contraction de la pupille provoquée par un myotique. Dans les cas où TIMOPTIC est substitué à un myotique, un examen de la réfraction peut se révéler nécessaire après la disparition des effets du myotique.

### 10.3 Pharmacocinétique

**Absorption** : Le maléate de timolol [isomère optique S(-)] subit un métabolisme important à la suite d'une administration orale ou ophtalmique.

**Distribution** : La fixation du timolol aux protéines plasmatiques est modérée (< 60 %).

**Métabolisme** : Si l'on se fonde sur le métabolisme de la débrisoquine, on peut présumer que le métabolisme du timolol est régi en majeure partie par l'isoenzyme 2D6 du cytochrome P450.

**Élimination** : 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.

Dans une étude visant à évaluer les concentrations plasmatiques du médicament chez six sujets, on a calculé l'exposition générale au timolol après deux administrations quotidiennes par voie topique d'un collyre au maléate de timolol à 0,5 % pendant 8 jours. La concentration plasmatique maximale moyenne a été de 0,46 ng/mL après l'administration du matin et de 0,35 ng/mL après celle de l'après-midi.

On a estimé que la biodisponibilité générale du timolol à la suite d'une administration intraoculaire équivalait à environ 50 % des concentrations plasmatiques (10 à 20 ng/mL) mesurées après une dose de 5 mg administrée par voie orale.

## 11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver à la température ambiante (15 °C à 25 °C). Protéger de la lumière et du gel.

Ne pas utiliser TIMOPTIC-XE pendant plus d'un mois une fois le flacon distributeur ouvert.

## 12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Aucune précaution particulière de manipulation ne s'impose.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

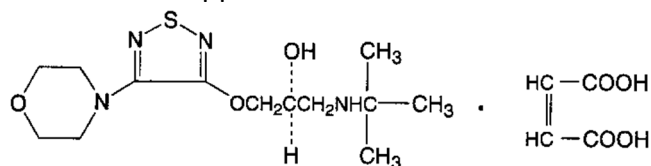
#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : maléate de timolol

Nom chimique : (S)-1-[(1,1-diméthyléthyl)amino]-3-[[4-(4-morpholinyl)-1,2,5-thiadiazol-3-yl]oxy]-2-propanol (Z)-2-butènedioate (1:1) (sous forme de sel)

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{13}H_{24}N_4O_3S \cdot C_4H_4O_4$ , 432,49

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le maléate de timolol est un inhibiteur des récepteurs bêta-adrénergiques. Il possède un atome asymétrique de carbone et se présente sous la forme d'isomère lévogyre. Le maléate de timolol est une poudre cristalline blanche, inodore, soluble dans l'eau, le méthanol et l'éthanol.

### 14 ÉTUDES CLINIQUES

#### 14.1 Essais cliniques par indication

##### Traitement en monothérapie de la pression intraoculaire élevée

Selon les résultats des études cliniques, l'effet bénéfique sur la pression intraoculaire de TIMOPTIC-XE, administré une fois par jour, est équivalent à celui de TIMOPTIC, administré deux fois par jour. L'excipient contenu dans le collyre TIMOPTIC-XE accroît la durée du contact du médicament avec l'œil.

TIMOPTIC a également été administré à des patients glaucomateux qui portaient des verres de contact rigides. L'administration de TIMOPTIC à des patients portant des verres de contact faits d'un matériau autre que le polyméthylméthacrylate n'a fait l'objet d'aucune étude jusqu'à maintenant.

Aucune étude n'a été effectuée sur TIMOPTIC-XE auprès de patients portant des verres de contact.

Dans une étude clinique, le temps requis pour que 50 % du collyre avec gellane soit éliminé de l'œil a été de 30 minutes.

Lors des études cliniques, on a démontré que TIMOPTIC-XE réduisait la pression intraoculaire :

- chez les patients atteints de glaucome chronique à angle ouvert;
- chez les patients présentant une hypertension oculaire;

- chez les patients aphaques atteints de glaucome, y compris ceux qui portent des verres de contact;
- chez les patients présentant un angle irido-cornéen étroit ou ayant des antécédents de fermeture de l'angle, spontanée ou iatrogénique, dans l'œil opposé et chez qui une réduction de la pression intraoculaire s'impose (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

TIMOPTIC a généralement provoqué des effets indésirables moins nombreux et moins graves en comparaison de la pilocarpine ou de l'épinéphrine. TIMOPTIC-XE a un profil d'innocuité générale semblable à celui de TIMOPTIC.

On a rapporté moins de cas de bradycardie reliée à TIMOPTIC-XE qu'à TIMOPTIC. Dans les trois études comparant TIMOPTIC-XE à 0,5 %, administré une fois par jour, à TIMOPTIC à 0,5 %, administré deux fois par jour, la réduction de la fréquence cardiaque moyenne a été moins importante avec TIMOPTIC-XE qu'avec TIMOPTIC (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Au moment de l'effet minimal (soit 24 heures après l'administration de TIMOPTIC-XE et 12 heures après celle de TIMOPTIC), la réduction moyenne a été de 0,8 battement/minute pour TIMOPTIC-XE et de 3,6 battements/minute pour TIMOPTIC. Deux heures après l'administration, la réduction moyenne de la fréquence cardiaque était comparable (3,8 battements/minute pour TIMOPTIC-XE et 5 battements/minute pour TIMOPTIC).

On a observé une fréquence plus élevée de vision brouillée temporaire après l'instillation de TIMOPTIC-XE.

## 15 MICROBIOLOGIE

TIMOPTIC-XE® (maléate de timolol) renferme du bromure de benzododécinium comme préservateur antimicrobien.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale :

#### Effets oculaires

On n'a observé aucun effet oculaire chez les lapins et les chiens auxquels on a administré TIMOPTIC (collyre au maléate de timolol, USP) par voie topique lors d'études d'une durée de 1 et de 2 ans, respectivement.

De même, on n'a observé aucun effet oculaire chez les lapins et les singes auxquels on a administré TIMOPTIC-XE par voie topique lors d'études d'une durée de 1 mois et de 12 mois, respectivement.

**Tableau 2 – Toxicité aiguë (DL<sub>50</sub>)**

Espèce et âge	Sexe	Voie d'administration	DL <sub>50</sub> mg/kg
Souris (A)	F	Orale	1 190
	F	Intraveineuse	222
	F	Sous-cutanée	1 040
Rat (JA)	M	Orale	947
	F	Orale	900
	M	Orale (nourriture)	1 800
	M	Intrapéritonéale	390
	F	Intrapéritonéale	383
Rat (S)	M	Orale	1 040
	F	Orale	969
	M/F	Intrapéritonéale	409
Rat (N)	M/F	Orale	241
	M/F	Sous-cutanée	143
Lapin (A)	M/F	Orale	485
	M/F	Sous-cutanée	34
(A) adulte; (JA) jeune adulte; (S) sevré; (N) nourrisson			

Les signes de toxicité se sont manifestés immédiatement après l'administration du médicament par voie intraveineuse et dans les 10 à 30 minutes après l'administration par voie orale, intrapéritonéale ou sous-cutanée. Les signes observés comprenaient larmolement, ataxie, tremblements et bradypnée. Des convulsions cloniques ont habituellement précédé la mort.

La DL<sub>50</sub> de la gomme gellane est supérieure à 5 000 mg/kg chez les rats.

#### **Études sur les interactions médicamenteuses avec le timolol administré par voie orale**

Des études effectuées chez des souris dans le cadre desquelles le maléate de timolol a été administré par voie orale en même temps que le probénécide, le méthyldopa, l'hydralazine, l'hydrochlorothiazide ou le tolbutamide ont montré que ces médicaments n'ont eu aucun effet sur la toxicité attribuable au maléate de timolol. Le maléate de timolol n'a eu aucun effet sur l'hypoprothrombinémie provoquée par la bishydroxycoumarine chez le chien.

## **Toxicité subaiguë**

Chez des rats ayant reçu des doses de 100 à 400 mg/kg/jour pendant sept semaines, on a constaté une salivation excessive proportionnelle à la dose, 5 à 10 minutes après l'administration de timolol, au cours de la première semaine de l'étude. À la nécropsie, des études portant sur le poids des organes ont révélé une augmentation significative du poids des reins, de la rate et du foie chez certains animaux traités. Mis à part la congestion splénique, aucun changement morphologique ne pouvait expliquer l'augmentation du poids des organes. Des rats ayant reçu 1 gramme de timolol par jour pendant huit semaines ont manifesté un ptyalisme, des tremblements musculaires et une pâleur passagère des extrémités.

Des doses égales ou supérieures à 200 mg/kg/jour ont entraîné la mort de certains chiens. On a observé une néphrose tubulaire peu marquée et la présence de traces de cylindres hyalins dans les tubules rénaux (contournés et collecteurs) chez un des deux chiens recevant 100 mg/kg/jour et chez les deux chiens recevant 400 mg/kg/jour. De petits foyers de dégénérescence et de régénérescence tubulaires se sont développés dans les régions néphrotiques. On a constaté une dégénérescence tubulaire semblable, constituée de nombreux petits foyers dans la portion médullaire des deux reins, chez un des quatre chiens ayant participé à une étude de 15 jours sur la toxicité du timolol administré par voie intraveineuse.

## **Toxicité chronique**

### ***Rats***

On n'a constaté aucun signe physique ou oculaire ni aucune mortalité pouvant être attribués au médicament chez des rats qui avaient reçu du timolol par voie orale à raison de 5, 10 et 25 mg/kg/jour pendant une période pouvant atteindre 67 semaines.

### ***Chiens***

Au cours d'une étude de 54 semaines chez des chiens ayant reçu du timolol par voie orale à raison de 5, 10 ou 25 mg/kg/jour, on n'a noté aucune modification relative au poids des animaux et à la consommation de nourriture, ni aucun signe physique attribuable au traitement. Cependant, on a constaté un petit foyer d'hyperplasie de l'épithélium transitoire dans le bassinet rénal d'un chien recevant 25 mg/kg/jour.

## **Cancérogénicité :**

Des études portant sur le timolol ont été menées chez des rats et des souris pour la durée de leur vie. Les rats ont reçu du timolol par voie orale à des doses de 25, 100 et 300 mg/kg/jour et les souris, à des doses de 5, 50 et 500 mg/kg/jour. Le timolol n'a exercé aucun effet carcinogène à toutes les doses chez les rats mâles et femelles ainsi que chez les souris mâles, et aux doses de 5 et 50 mg/kg/jour chez les souris femelles. Une légère hausse de la fréquence des adénocarcinomes mammaires a été notée chez les souris femelles qui ont reçu 500 mg/kg/jour du médicament (soit environ 500 fois la dose orale maximale recommandée chez l'humain, en mg/kg). Chez les souris femelles qui avaient reçu des doses égales ou supérieures à 100 mg/kg/jour, le timolol a entraîné une élévation proportionnelle à la dose du taux de prolactine sérique alors que chez les souris mâles, il n'a entraîné que de très légères

élevations transitoires à la dose de 500 mg/kg/jour. Comme de nombreuses études ont démontré que l'administration des médicaments qui entraînent une élévation du taux de prolactine sérique s'accompagne de tumeurs mammaires chez les rongeurs, il a été conclu que les tumeurs mammaires apparues chez les souris femelles qui avaient reçu la dose maximale dans cette étude étaient attribuables à l'élévation du taux de prolactine sérique. Chez l'humain, aucun lien n'a été établi entre le taux de prolactine sérique et le cancer du sein.

En outre, chez les femmes adultes qui ont reçu des doses orales de timolol allant jusqu'à 60 mg, soit la dose orale maximale recommandée chez l'humain, on n'a observé aucune variation importante sur le plan clinique du taux de prolactine sérique.

### **Toxicologie pour la reproduction et le développement :**

#### **Études sur la reproduction**

Des études sur la tératogénèse effectuées chez des souris et des lapins recevant du timolol à des doses de 2 à 50 mg/kg/jour n'ont pas révélé d'effet tératogène, mais ont évoqué une embryotoxicité à la dose la plus forte. L'administration par voie orale de maléate de timolol chez des rats, à des doses de 4 à 100 mg/kg/jour, n'a eu aucun effet défavorable sur la fertilité des rats mâles ou femelles, sur leur capacité de reproduction, ni sur le développement de leur progéniture.

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

### LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrTIMOPTIC-XE®

#### Collyre au maléate de timolol avec gellane

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **TIMOPTIC-XE** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **TIMOPTIC-XE** sont disponibles.

#### Pourquoi utilise-t-on TIMOPTIC-XE?

TIMOPTIC-XE réduit la pression intraoculaire chez les personnes souffrant de maladies comme le glaucome à angle ouvert ou l'hypertension oculaire.

#### Comment TIMOPTIC-XE agit-il?

L'ingrédient actif, le maléate de timolol, est un bêta-bloquant qui aide à réduire la pression dans l'œil.

#### Quels sont les ingrédients de TIMOPTIC-XE?

Ingrédients médicinaux : maléate de timolol

Ingrédients non médicinaux : gomme gellane, mannitol, trométhamine et eau pour injection. Du bromure de benzododécinium est ajouté comme conservateur.

#### TIMOPTIC-XE se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

Collyre : 5,0 mg (0,5 %) de timolol par mL

#### N'utilisez pas TIMOPTIC-XE dans les cas suivants :

- si vous êtes allergique à l'un des composants de ce médicament (voir la section **Quels sont les ingrédients de TIMOPTIC-XE?** ci-dessus);
- si vous avez ou avez eu des problèmes respiratoires graves, comme l'asthme ou une maladie pulmonaire chronique obstructive;

- si vous souffrez d'une maladie ou d'un trouble cardiaques (tels que des battements cardiaques lents ou irréguliers).

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre TIMOPTIC-XE, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment :**

- si vous souffrez actuellement d'une autre maladie ou avez eu des problèmes médicaux dans le passé, en particulier de l'asthme et d'autres maladies pulmonaires, une maladie du cœur ou une mauvaise circulation sanguine;
- si vous avez des allergies;
- si vous avez ou avez eu un problème à la thyroïde;
- si vous souffrez ou avez souffert de diabète ou d'autres troubles glycémiques;
- si vous devez subir une intervention chirurgicale importante, y compris une intervention oculaire, car TIMOPTIC-XE pourrait altérer les effets de certains médicaments durant l'anesthésie;
- si vous avez eu des troubles oculaires, tels qu'un décollement de la choroïde;
- si vous avez ou avez eu des problèmes de circulation sanguine au cerveau;
- si vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir;
- si vous allaitez ou avez l'intention de le faire. Le timolol a été décelé dans le lait maternel.

#### **Autres mises en garde**

L'utilisation de TIMOPTIC-XE n'est pas recommandée chez les enfants.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.**

**Les produits ci-dessous pourraient interagir avec TIMOPTIC-XE :**

- Bêta-bloquants, comme l'aténolol, épinéphrine et quinidine
- Bloqueurs des canaux calciques ou médicaments provoquant une perte en catécholamines, comme la réserpine
- Clonidine
- Épinéphrine

#### **Comment TIMOPTIC-XE s'administre-t-il?**

Lisez l'information suivante avec attention. **Si vous désirez des explications ou de plus amples renseignements, vous pouvez vous adresser à votre médecin ou à votre pharmacien.**



- Ne commencez pas à prendre d'autres médicaments sans en avoir d'abord discuté avec votre médecin ou votre pharmacien.
- À l'apparition d'une irritation de l'œil ou de tout autre trouble oculaire nouveau, tels une rougeur des yeux ou un gonflement des paupières, communiquez immédiatement avec votre médecin.
- Si vous utilisez TIMOPTIC-XE en même temps que d'autres gouttes ophtalmiques, vous devez espacer l'administration des deux médicaments d'au moins 10 minutes.
- Ne modifiez pas la posologie recommandée par votre médecin. Si vous devez cesser votre traitement, consultez votre médecin immédiatement.
- Évitez que l'embout du flacon distributeur ne soit en contact avec l'œil ou les structures annexes de l'œil, car la solution risque alors d'être contaminée par des bactéries responsables d'infections oculaires, ce qui pourrait entraîner des lésions oculaires graves et même une perte de la vision. Pour écarter tout risque de contamination du flacon distributeur, évitez que l'embout ne touche une surface quelconque.
- Le contenu de ce flacon ne doit pas être utilisé sur une période de plus d'un mois après l'ouverture du flacon.
- On ne doit pas administrer TIMOPTIC-XE pendant que l'on porte des verres de contact souples. Il faut retirer les verres de contact souples avant d'administrer ce médicament et attendre au moins 15 minutes avant de les replacer. Le bromure de benzododécinium, le conservateur contenu dans TIMOPTIC, peut être absorbé par les verres de contact souples.

Directives d'utilisation :

Étape 1 – Avant d'administrer le médicament pour la première fois, assurez-vous que la bande de sécurité sur le devant du flacon n'est pas rompue. La présence d'un espace entre le bouchon et le flacon non entamé est normale.

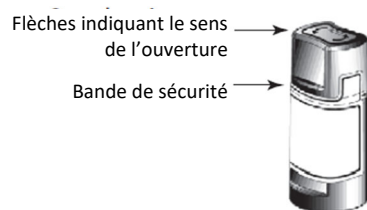
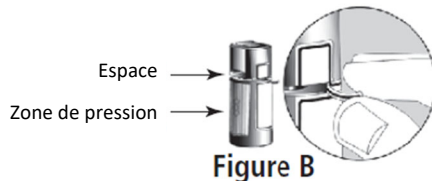


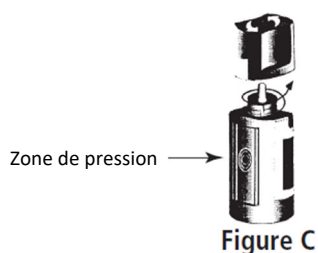
Figure A

Étape 2 – Tirez sur la bande de sécurité pour briser le sceau.

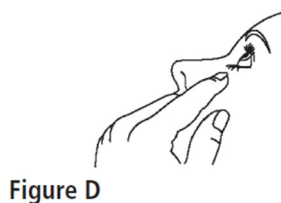


Étape 3 – Inversez le flacon fermé et agitez-le UNE fois avant chaque usage. (Il n'est pas nécessaire d'agiter le flacon plus d'une fois.)

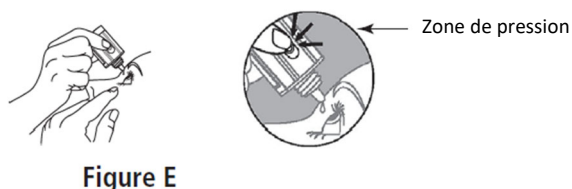
Étape 4 – Pour ouvrir le flacon, dévissez le bouchon dans le sens des flèches illustrées sur le dessus du bouchon. La première fois que vous ouvrirez le flacon, ne tirez pas directement le bouchon vers le haut sans le tourner, car cela empêcherait le flacon distributeur de fonctionner normalement.



Étape 5 – Penchez la tête vers l'arrière et tirez doucement sur la paupière inférieure de manière à former une poche entre la paupière et l'œil.



Étape 6 – Inversez le flacon et tenez-le en plaçant le pouce ou l'index sur la « zone de pression » comme il est illustré ci-dessous. Pressez délicatement jusqu'à ce qu'une seule goutte soit administrée dans l'œil conformément aux directives de votre médecin.



Étape 7 – Après l’instillation, appuyez sur le coin de l’œil, près du nez (comme illustré), pendant 2 minutes, afin que le collyre demeure sur la surface de l’œil.



Figure F

Étape 8 – Si vous avez de la difficulté à faire sortir les gouttes de médicament après avoir ouvert le flacon pour la première fois, replacez le bouchon sur le flacon et revissez-le (NE SERREZ PAS TROP); puis, enlevez le bouchon de nouveau en le tournant dans le sens des flèches indiquées sur le dessus du bouchon.

Étape 9 – Répétez les étapes 5 et 6 pour l’autre œil, si telle est la prescription du médecin.

Étape 10 – Revissez le bouchon jusqu’à ce qu’il soit en contact étroit avec le flacon. Ne serrez pas trop, car cela pourrait endommager le flacon et le bouchon.

Étape 11 – L’embout du flacon distributeur est conçu pour délivrer une seule goutte à la fois; par conséquent, il ne faut PAS agrandir l’orifice de l’embout.

Étape 12 – Lorsque toutes les doses auront été administrées, il restera un peu de médicament dans le flacon distributeur. Cela est normal, puisque le flacon contient une quantité additionnelle de TIMOPTIC-XE. Ne vous inquiétez pas, vous avez reçu la quantité exacte de TIMOPTIC-XE prescrite par votre médecin. N’essayez pas de retirer l’excès de médicament du flacon distributeur.

### **Dose habituelle**

La posologie habituelle est de une goutte administrée dans chaque œil atteint, une fois par jour. Votre médecin peut modifier la dose en fonction de votre maladie.

### **Surdose**

Communiquez immédiatement avec votre médecin en cas d’administration d’un trop grand nombre de gouttes dans l’œil ou d’ingestion du collyre.

Si vous pensez qu’une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité de TIMOPTIC-XE, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d’un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l’absence de symptômes.

### **Dose omise**

Il est important d’administrer TIMOPTIC-XE tel que l’a prescrit votre médecin. Si vous oubliez une dose, administrez-la dès que vous vous apercevez de votre oubli. Cependant, s’il est

presque temps d'administrer la dose suivante, omettez les gouttes oubliées et revenez à votre horaire habituel. Ne doublez pas la dose.

### Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à TIMOPTIC-XE?

Lorsque vous prenez TIMOPTIC-XE, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Vous pouvez :

- ressentir une douleur musculaire;
- ressentir une douleur abdominale;
- présenter des nausées;
- présenter des vomissements;
- présenter des symptômes oculaires, tels une démangeaison, une sensation de brûlure, des picotements, une sécheresse des yeux, une rougeur des yeux, une sensation de corps étranger dans l'œil ou des troubles visuels, telle une vision double.

D'autres effets secondaires peuvent survenir, quoique rarement, et certains d'entre eux peuvent être graves. L'essoufflement fait partie de ces effets possibles.

On a rapporté, quoique rarement, que le timolol augmentait la faiblesse musculaire chez certains patients présentant des symptômes de myasthénie grave.

Votre vision peut être brouillée durant une période de 30 secondes à 5 minutes immédiatement après l'administration de TIMOPTIC-XE. Attendez qu'elle redevienne normale avant de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<b>PEU FRÉQUENT</b>			
Battements cardiaques lents			✓
<b>RARE</b>			
Effets cardiaques tels que battements cardiaques irréguliers, bloc cardiaque et tension artérielle basse			✓

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Réactions allergiques se manifestant par des symptômes tels qu'enflure de la bouche et de la gorge, essoufflement, urticaire, démangeaisons intenses et éruption cutanée			✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommode qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

#### Conservation

Conservez ce produit à une température entre 15 °C et 25 °C.

Protégez de la lumière.

Protégez du gel.

N'utilisez pas le médicament pendant plus d'un mois après l'ouverture du flacon.

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

**Pour en savoir plus sur TIMOPTIC-XE :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant [www.elvium.ca](http://www.elvium.ca), ou peut être obtenu en composant le 1-833-744-0005.

Le présent feuillet a été rédigé par Elvium Life Sciences.

Dernière révision : 7 décembre 2022

TIMOPTIC-XE® est une marque déposée de Elvium Life Sciences.