

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

**Pr APO-TIMOP**

Collyre de maléate de timolol

Collyre stérile, timolol à 0.25% et 0,5 % (poids/volume) (sous forme de maléate de timolol), voie ophtalmique

USP

Traitement d'une pression intraoculaire élevée

APOTEX INC.  
150 Signet Drive  
Toronto (Ontario)  
M9L 1T9

Date d'approbation initiale :  
15 janvier 1988  
Date de révision :  
12 octobre 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 275629

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

2 CONTRE-INDICATIONS	2023-10
4.2 Dose recommandée et modification posologique	2023-10
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Conduite de véhicules et utilisation de machines	2023-10
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Femmes enceintes	2023-10

## TABLE DES MATIÈRES

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

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....	2
TABLE DES MATIÈRES.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....	4
<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 Dose recommandée et modification posologique.....	4
4.5 Dose oubliée.....	5
<b>5 SURDOSAGE .....</b>	<b>6</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE ...</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 Allaitement.....	10
7.1.3 Enfants .....	10
7.1.4 Personnes âgées.....	10
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES.....</b>	<b>10</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	10

8.2	Effets indésirables observés dans les essais cliniques .....	11
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>12</b>
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	12
9.4	Interactions médicament-médicament .....	13
9.5	Interactions médicament-aliment .....	14
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	14
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire .....	14
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>14</b>
10.1	Mode d'action .....	14
10.2	Pharmacodynamie.....	14
10.3	Pharmacocinétique.....	15
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....</b>	<b>15</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>16</b>
<b>PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES.....</b>		<b>17</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATION PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>17</b>
<b>14</b>	<b>ÉTUDES CLINIQUES .....</b>	<b>17</b>
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude.....	17
	Réduction de la pression intraoculaire.....	17
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>18</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>18</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....</b>	<b>21</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....</b>		<b>22</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

APO-TIMOP (collyre de maléate de timolol) 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 et n'a donc pas autorisé d'indication 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 dans cette population.

### 2 CONTRE-INDICATIONS

APO-TIMOP 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 et maladie du sinus
- Bloc sino-auriculaire, bloc auriculoventriculaire du 2<sup>e</sup> ou du 3<sup>e</sup> degré, insuffisance cardiaque manifeste et choc cardiogénique

### 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 4.1 Considérations posologiques

- Au besoin, on peut administrer un ou plusieurs autres produits efficaces pour réduire la pression intraoculaire en concomitance avec APO-TIMOP. L'utilisation de deux bêta-bloquants topiques n'est pas recommandée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- Étant donné que chez certains patients traités au moyen d'APO-TIMOP, la réduction de la pression intraoculaire peut prendre quelques semaines avant de se stabiliser, l'examen de suivi devrait inclure une mesure de la pression intraoculaire après une période de traitement d'environ quatre semaines par APO-TIMOP.

#### 4.2 Dose recommandée et modification posologique

- Adultes (> 18 ans) : La posologie est d'une goutte de solution à 0,25 % dans chaque œil

atteint, deux fois par jour. Si la réponse clinique n'est pas adéquate, la dose peut être changée pour une goutte de solution à 0,5 % dans chaque œil atteint, deux fois par jour.

Si la pression intraoculaire se maintient à un niveau satisfaisant, une seule instillation par jour peut suffire chez bon nombre de patients. Comme il est normal que la pression intraoculaire varie durant le jour, il vaut mieux la mesurer à différentes heures de la journée pour déterminer si la réponse au médicament est adéquate.

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 APO-TIMOP**

Lorsqu'un patient passe d'un bêtabloquant ophtalmique topique à APO-TIMOP, il doit cesser le traitement précédent en administrant la dose quotidienne complète. Le lendemain, le patient peut commencer le traitement par APO-TIMOP à raison d'une goutte de APO-TIMOP à 0,25 % dans chaque œil atteint, deux fois par jour. La dose peut être augmentée à une goutte de solution ophtalmique APO-TIMOP à 0,5 % deux fois par jour si la réponse clinique n'est pas adéquate.

Lorsqu'un patient passe d'un antiglaucomateux en monothérapie, autre qu'un bêtabloquant, à APO-TIMOP, il doit poursuivre l'administration de ce médicament et ajouter l'instillation d'une goutte de solution ophtalmique APO-TIMOP à 0,25 % dans chaque œil atteint, deux fois par jour. Le lendemain, il faut cesser complètement l'administration de l'autre antiglaucomateux et poursuivre le traitement avec la APO-TIMOP. Si une dose plus élevée de APO-TIMOP est nécessaire, la dose peut être changée pour une goutte de solution à 0,5 % dans chaque œil atteint, deux fois par jour.

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

Des études cliniques ont démontré que l'ajout d'APO-TIMOP peut être bénéfique aux patients chez qui la dose maximale tolérée d'un autre antiglaucomateux exerce un effet thérapeutique insuffisant.

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

## **4.5 Dose oubliée**

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 la solution ophtalmique de maléate de timolol 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, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Ophtalmique	Collyre de timolol à 0,25 % et 0,5 %	Eau pour injection, hydroxyde de sodium pour ajuster le pH, phosphate de sodium monobasique et dibasique.  Du chlorure de benzalkonium à 0,01 % est ajouté comme conservateur.

APO-TIMOP 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 %.

APO-TIMOP 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 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.

## 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 sous-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 l'APO-TIMOP, il est nécessaire de maîtriser 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 collyres au 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 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 l'APO-TIMOP, 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 l'APO-TIMOP 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. 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.

### **Système 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 l'APO-TIMOP 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 antiglaucomateux, une diminution de la réponse thérapeutique a été rapportée chez certains patients à la suite d'un traitement prolongé avec le collyre de maléate de timolol. 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 APO-TIMOP est le chlorure de benzalkonium. Ce préservateur est un composé d'ammonium quaternaire qui peut être absorbé par les verres de contact souples. Par conséquent, il ne faut pas utiliser APO-TIMOP lorsque l'on porte de telles lentilles. Il faut retirer les verres de contact avant d'administrer collyre de maléate de timolol et attendre au moins 15 minutes avant de les replacer sur l'œil.

## **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 d'APO-TIMOP, 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 et 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, APO-TIMOP 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

Le collyre de maléate de timolol n'a pas fait l'objet d'études chez les femmes enceintes. Par conséquent, l'administration d'APO-TIMOP dans ces cas requiert que l'on soupèse les avantages escomptés en regard des risques éventuels.

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.

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. L'APO-TIMOP ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins de nécessité absolue. Si l'APO-TIMOP 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 Allaitement

Le timolol peut être décelé 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, collyre de maléate de timolol 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 des collyres de timolol sont généralement de nature oculaire (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, fonction visuelle](#)).

## 8.2 Effets indésirables observés dans les essais 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.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec l'administration oculaire de ce produit ou de toute autre préparation au maléate de timolol, soit au cours des études cliniques soit depuis que le produit est commercialisé.

### Organisme entier

Céphalées, asthénie, fatigue.

### Appareil 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 froidure 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.

### Appareil digestif

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

### Fonction oto-rhino-laryngologique

Acouphènes.

### Hypersensibilité

Signes et symptômes de réactions allergiques, y compris anaphylaxie, œdème angioneurotique, 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.

**Appareil respiratoire**

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

**Fonction visuelle**

Signes et symptômes d'irritation oculaire : sensation de brûlure et picotements, démangeaison, larmoiement, rougeur des yeux, conjonctivite, hyperémie conjonctivale, blépharite, kératite, vision brouillée, diminution de la sensibilité de la cornée et sécheresse des yeux. 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, décollement choroïdien à la suite d'une chirurgie filtrante (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

**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 collyre de maléate de timolol 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 rétroperitonéale, 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 collyre de maléate de timolol 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 d'APO-TIMOP et lors de son retrait.

Dans de rares cas, les paramètres de laboratoire courants peuvent être modifiés par l'administration de collyre de maléate de timolol.

Aucune étude précise portant sur les interactions médicamenteuses n'a été effectuée avec le collyre de maléate de timolol.

#### 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 l'APO-TIMOP 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 collyre de maléate de timolol 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 collyre de 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 de collyres au maléate de timolol et d'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 médicament-aliment n'a été effectuée avec le collyre de maléate de timolol.

### 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-tests 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 des récepteurs bêta-adrénergiques non sélectif et 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

Le collyre de maléate de timolol 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 collyre de maléate de timolol. 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 de maléate de timolol, administré deux fois par jour. Des examens répétés, échelonnés sur une période de trois ans, indiquent que la réduction de la pression intraoculaire grâce au collyre de maléate de timolol se maintient de façon satisfaisante.

Le maléate de timolol est un inhibiteur non sélectif des récepteurs bêta-adrénrgiques 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 l'APO-TIMOP 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 de 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 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver ce produit à une température ambiante (15 °C à 30 °C). Protéger de la lumière.

Le contenu du flacon d'APO-TIMOP ne doit pas être utilisé plus d'un mois après ouverture du flacon.

## **12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Aucune précaution particulière de manipulation ne s'impose.



## PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

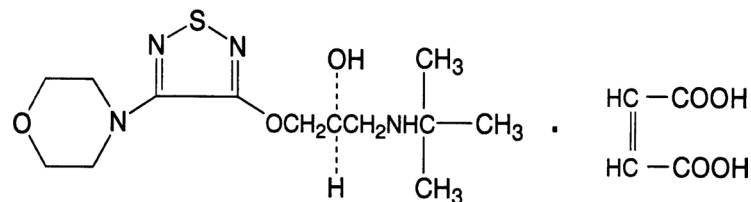
### 13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

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

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{13}H_{24}N_4O_3S \cdot C_4H_4O_4$  (432,50 g/mol)

Formule de structure :



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 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

#### Réduction de la pression intraoculaire

Le collyre de maléate de timolol a généralement provoqué des effets indésirables moins nombreux et moins graves en comparaison de la pilocarpine ou de l'épinéphrine. On a rapporté des cas de bradycardie reliée au collyre de maléate de timolol (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Au moment de l'effet minimal (12 heures après l'administration de collyre de maléate de timolol P), la réduction moyenne a été de 3,6 battements/minute. Deux heures après l'administration, la réduction moyenne de la fréquence cardiaque était de 5 battements/minute.

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

Lors des études cliniques, on a démontré que collyre de maléate de timolol réduisait la pression intraoculaire :

- chez les patients atteints de glaucome chronique à angle ouvert;
- chez les patients présentant une hypertension oculaire;
- chez les 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](#)).

## 15 MICROBIOLOGIE

APO-TIMOP renferme du chlorure de benzalkonium comme conservateur 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 collyre de maléate de timolo lpar voie topique lors d'études d'une durée de 1 et de 2 ans, 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
	M/F	Orale	241

Espèce et âge	Sexe	Voie d'administration	DL <sub>50</sub> mg/kg
Rat (N)	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.

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

Des études de toxicité aiguë 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 méthildopa, 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, de 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 importante 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 ayant reçu 100 mg/kg/jour et chez les deux chiens ayant reçu 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 bassin 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 élévations 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.

## 17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. TIMOPTIC® solution ophtalmique à 0,5 % [p/v], numéro de contrôle de la présentation : 264123, monographie de produit, Elvium Life Sciences. (25 OCT 2022)

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

#### Pr APO-TIMOP

#### Collyre de maléate de timolol

Lisez attentivement ce qui suit avant de prendre **APO-TIMOP** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**APO-TIMOP**.

#### Pourquoi APO-TIMOP est-il utilisé?

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

#### Comment APO-TIMOP 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 dans APO-TIMOP?

Ingrédient médicamenteux : Maléate de timolol

Ingrédients non médicamenteux : Du chlorure de benzalkonium, eau pour injection, hydroxyde de sodium et phosphate de sodium monobasique et dibasique.

#### APO-TIMOP est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Collyre : 2,5 mg (0,25 %) ou à 5 mg (0,5 %) de timolol (maléate de timolol) par mL

#### Ne prenez pas APO-TIMOP si :

- Vous êtes allergique à l'un des composants de ce médicament (voir la section **Quels sont les ingrédients dans APO-TIMOP?**).
- Vous avez ou avez eu des problèmes respiratoires graves, comme l'asthme ou une maladie pulmonaire chronique obstructive.
- 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 APO-TIMOP, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.**

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes 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 APO-TIMOP pourrait altérer les effets de certains médicaments durant l'anesthésie;
- si vous avez eu des problèmes 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 à connaître :**

L'utilisation d'APO-TIMOP n'est pas recommandée chez les enfants.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médicaments alternatifs.**

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec APO-TIMOP :**

- 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 prendre APO-TIMOP :**

Lisez les informations suivantes avec attention. Si vous désirez des explications ou de plus amples renseignements, vous pouvez vous adresser à votre médecin ou à votre pharmacien.

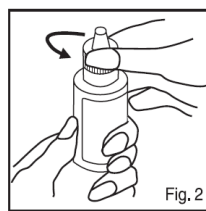
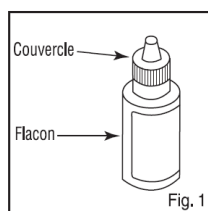
1. Ne commencez pas à prendre d'autres médicaments sans en avoir d'abord discuté avec votre médecin ou votre pharmacien.
2. À l'apparition d'une irritation de l'œil ou de tout autre trouble oculaire nouveau, tels une rougeur des yeux ou un gonflement des paupières, communiquez immédiatement avec votre médecin.
3. Si vous utilisez APO-TIMOP en même temps que d'autres gouttes ophtalmiques, vous devez espacer l'administration des deux médicaments d'au moins 10 minutes.
4. Ne modifiez pas la posologie sans consulter votre médecin. Si vous devez cesser votre

traitement, communiquez immédiatement avec votre médecin.

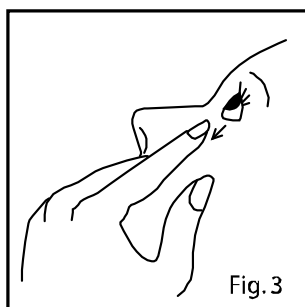
5. Évitez que l'embout du flacon distributeur soit en contact avec l'œil ou les structures annexes de l'œil, car la solution risque alors d'être contaminée par des bactéries responsables d'infections oculaires, ce qui pourrait entraîner des lésions oculaires graves et même une perte de la vision. Pour écarter tout risque de contamination du flacon distributeur, évitez que l'embout ne touche une surface quelconque.
6. On ne doit pas administrer APO-TIMOP pendant que l'on porte des verres de contact souples. Il faut retirer les verres de contact souples avant d'administrer APO-TIMOP et attendre au moins 15 minutes avant de les replacer. Le chlorure de benzalkonium, l'agent de conservation contenu dans APO-TIMOP, peut être absorbé par les verres de contact souples.

Directives d'utilisation :

Étape 1. Pour ouvrir le flacon, dévissez le couvercle dans le sens indiqué par la flèche (Fig. 2).

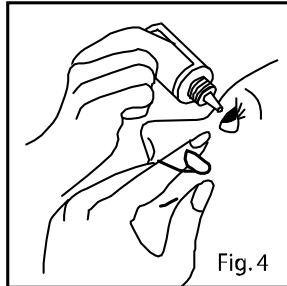


Étape 2. Inclinez votre tête vers l'arrière et tirez votre paupière inférieure vers le bas afin de former une pochette entre l'œil et la paupière (Fig. 3).

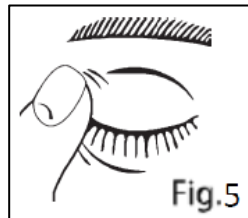


Étape 3. Renversez le flacon et pressez-le légèrement (voir figure 4) jusqu'à ce qu'une goutte se dépose dans l'œil, comme prescrit par votre médecin.





Étape 4. Après l'instillation, appuyez sur le coin de l'oeil, près du nez (voir figure 5), pendant 2 minutes, afin que le collyre demeure sur la surface de l'oeil.



Étape 5. Répétez les étapes 2 et 3 avec l'autre œil si votre médecin vous a dit de le faire.

Étape 6. Remplacez le couvercle en le vissant jusqu'à ce qu'il s'appuie fermement sur le flacon. Ne vissez pas trop.

Étape 7. Après avoir utilisé toutes les doses, il demeurera un peu d'APO-TIMOP dans le flacon. Ne vous en inquiétez pas, car une quantité supplémentaire d'APO-TIMOP a été ajoutée, et vous obtiendrez toute la quantité nécessaire du produit, comme prescrit par votre médecin. N'essayez pas de retirer l'excédent de médicament du flacon.

#### **Dose habituelle :**

La posologie habituelle est d'une goutte administrée dans chaque œil atteint, le matin et le soir. Votre médecin peut modifier la dose en fonction de votre maladie.

#### **Surdosage :**

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 que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'APO-TIMOP, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

#### **Dose oubliée :**

Il est important d'administrer APO-TIMOP 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 APO-TIMOP?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez APO-TIMOP. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Vous pouvez :

1. ressentir une douleur musculaire;
2. ressentir une douleur abdominale;
3. présenter des nausées;
4. présenter des vomissements;
5. présenter des symptômes oculaires, tels une sensation de brûlure et 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 l'APO-TIMOP augmentait la faiblesse musculaire chez certains patients présentant des symptômes de myasthénie grave.

Des effets secondaires possibles liés à APO-TIMOP peuvent altérer la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine chez certains patients.

<b>Effets secondaires graves et mesure à prendre</b>			
<b>Symptôme / effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé</b>		<b>Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement</b>
	<b>Seulement si l'effet est grave</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>PEU COURANT</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 / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	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			✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupation quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur;

ou

- Téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

#### Entreposage :

Conserver ce produit à la température ambiante, entre 15 °C et 30 °C.

A l'abri de la lumière.

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

#### Pour en savoir davantage au sujet d'APO-TIMOP :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé

- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. 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 (<http://www.apotex.com/ca/fr/products>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-667-4708.

Le présent dépliant a été rédigé par Apotex Inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision : 12 octobre 2023