

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

Pr **T-LO**

Solution ophtalmique de maléate de timolol

Solution, 0,25 %, 0,5 % p/v timolol (sous forme de maléate de timolol), ophtalmique

USP

Et

Pr **TIMOLOL MALEATE-EX**

Solution ophtalmique gélifiante de timolol

Solution (libération prolongée), 0,25 %, 0,5 % p/v timolol (sous forme de maléate de timolol),
ophtalmique

Préparations antiglaucomateuses et myotiques

Sandoz Canada Inc.
110 rue de Lauzon,
Boucherville, QC
J4B 1E6

Date d'approbation initiale:
29 SEP 2017

Date de révision :
21 DÉC 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 273147

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

12/2023

TABLEAU 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
TABLEAU DES MATIÈRES.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	5
4.4 Administration.....	6
4.5 Dose oubliée.....	6
5 SURDOSAGE.....	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.....	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	8
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.....	11
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	12
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	12
8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques.....	12
8.3 Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques.....	12

8.5	Effets indésirables observées après la mise en marché.....	13
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	14
9.3	Interactions médicament-comportement.....	14
9.4	Interactions médicament-médicament.....	14
9.5	Interactions médicament-aliment.....	14
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	14
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	14
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	14
10.1	Mode d'action	14
10.2	Pharmacodynamie.....	15
10.3	Pharmacocinétique.....	16
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	16
	PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES	17
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES.....	17
14	ESSAIS CLINIQUES.....	17
15	MICROBIOLOGIE.....	17
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	17
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....	21

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

T-LO est indiqué pour la réduction de la pression intra-oculaire (PIO) élevée chez les patients adultes :

- atteints de glaucome à angle ouvert chronique.
- présentant une hypertension oculaire.
- aphaques atteints de glaucome, y compris les porteurs de lentilles cornéennes rigides.
- présentant des angles étroits ou ayant des antécédents de fermeture de l'angle, spontanée ou iatrogénique, dans l'autre œil, pour lesquels une réduction de la PIO est nécessaire (voir 7 MISES EN GARDES ET PRÉCAUTIONS, Ophtalmologique).

TIMOLOL MALEATE-EX est indiqué pour réduire une pression intra-oculaire (PIO) élevée chez les patients adultes atteints

- d'un glaucome à angle ouvert chronique.
- d'une hypertension oculaire.

1.1 Enfants

T-LO et TIMOLOL MALEATE-EX sont déconseillés chez les enfants et les adolescents. L'innocuité et l'efficacité de T-LO et de TIMOLOL MALEATE-EX chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Enfants et adolescents (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population gériatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

2 CONTRE-INDICATIONS

T-LO et TIMOLOL MALEATE-EX sont contre-indiqués dans les cas suivants :

- Hypersensibilité au timolol ou à tout ingrédient de la formulation ou à tout composant du contenant (voir 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE).
- Hypersensibilité à d'autres bêtabloquants.
- Bronchospasme, asthme bronchique ou antécédents d'asthme bronchique ou de broncho-pneumopathie chronique obstructive sévère.
- Bradycardie sinusale; syndrome du sinus malade, bloc sino-auriculaire, bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou du troisième degré; insuffisance cardiaque manifeste; choc cardiogénique.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

T-LO

Patient prenant déjà un autre bêtabloquant ophtalmique topique. Arrêter cet agent après l'administration quotidienne appropriée et commencer le traitement par T-LO le lendemain avec une goutte de T-LO à 0,25 % deux fois par jour dans l'œil affecté ou dans les deux yeux. On peut faire passer la dose à 1 goutte de T-LO à 0,5 % deux fois par jour si la réponse clinique n'est pas suffisante.

Patient prenant déjà un agent antiglaucomateux unique, autre qu'un bêtabloquant ophtalmique topique. Continuer l'agent déjà utilisé et ajouter une goutte de T-LO à 0,25 % deux fois par jour dans l'œil affecté ou dans les deux yeux. Le lendemain, arrêter complètement l'agent antiglaucomateux antérieur et continuer le traitement avec T-LO. S'il faut augmenter la dose de T-LO, utiliser une goutte de solution à 0,5 % deux fois par jour dans l'œil affecté ou dans les deux yeux.

Patient prenant en même temps différents agents antiglaucomateux. L'individualisation est nécessaire. Le médecin peut parvenir à arrêter certains ou tous les autres agents antiglaucomateux. Il faut procéder aux ajustements de dose un agent à la fois.

TIMOLOL MALEATE-EX

Patient passant de T-LO à TIMOLOL MALEATE-EX. Arrêter T-LO après une journée d'administration quotidienne appropriée et commencer le traitement avec la même concentration de TIMOLOL MALEATE-EX le lendemain.

Patient prenant déjà un autre bêtabloquant ophtalmique topique : Arrêter cet agent après l'administration appropriée et commencer le traitement par TIMOLOL MALEATE-EX le lendemain avec une goutte de TIMOLOL MALEATE-EX à 0,25 % une fois par jour dans l'œil affecté ou dans les deux yeux. On peut faire passer la dose à 1 goutte de TIMOLOL MALEATE-EX à 0,5 % une fois par jour si la réponse clinique n'est pas suffisante

Patient prenant déjà un agent antiglaucomateux unique, autre qu'un bêtabloquant ophtalmique topique. Continuer l'agent déjà utilisé et ajouter une goutte de TIMOLOL MALEATE-EX à 0,25 % une fois par jour dans l'œil affecté ou dans les deux yeux. Le lendemain, arrêter complètement l'agent antiglaucomateux utilisé précédemment et continuer le traitement avec TIMOLOL MALEATE-EX. S'il faut augmenter la dose de TIMOLOL MALEATE-EX, utiliser une goutte de solution à 0,5 % une fois par jour dans l'œil affecté ou dans les deux yeux.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

T-LO

La posologie initiale recommandée est une goutte de solution à 0,25 % deux fois par jour dans l'œil affecté ou dans les deux yeux.

Si la réponse clinique n'est pas adéquate, on peut changer la posologie à une goutte de solution à 0,5 % deux fois par jour dans l'œil affecté ou dans les deux yeux. Si la pression intra-oculaire du patient ne descend toujours pas un niveau satisfaisant, on peut instaurer un traitement concomitant à T-LO associant des myotiques, de l'adrénaline et des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique administrés par voie générale. Les autres médicaments topiques devraient être administrés à intervalles de 10 minutes

au moins.

Chez certains patients, l'abaissement de la PIO en réponse à T-LO peut demander quelques semaines pour se stabiliser. L'évaluation devrait donc comprendre une détermination de la PIO après 4 semaines environ de traitement par T-LO.

Si la PIO est maintenue à un niveau satisfaisant, on peut ramener la posologie à une goutte par jour dans l'œil affecté ou dans les deux yeux. Étant donné que la PIO varie naturellement au cours de la journée, la meilleure manière de déterminer que la réponse à la dose quotidienne unique est satisfaisante est de mesurer la PIO à différents moments de la journée.

TIMOLOL MALEATE-EX

La posologie initiale recommandée est une goutte de solution à 0,25 % une fois par jour dans l'œil affecté ou dans les deux yeux. Si la réponse clinique n'est pas adéquate, on peut changer la posologie à une goutte de solution à 0,5 % une fois par jour dans l'œil affecté ou dans les deux yeux.

Si la PIO du patient n'atteint toujours pas un niveau satisfaisant, on peut instaurer un traitement concomitant à TIMOLOL MALEATE-EX associant des myotiques, de l'adrénaline et des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique administrés par voie générale. Les autres médicaments topiques devraient être administrés à intervalles de 10 minutes au moins. Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

4.4 Administration

On recommande de faire une occlusion nasolacrurale ou de fermer doucement les paupières pendant 2 minutes après l'instillation de T-LO ou de TIMOLOL MALEATE-EX. On peut de cette manière réduire le passage du médicament oculaire topique dans la circulation générale et diminuer les événements indésirables généraux.

Souligner aux patients que, pour éviter la contamination de la solution, ils doivent veiller à ce que l'extrémité du compte-gouttes ne touche ni l'œil ni les structures avoisinantes. En outre, ils ne doivent pas utiliser le contenu de la bouteille plus d'un mois après la date d'ouverture initiale de la bouteille.

Utiliser tout autre médicament pour les yeux au moins dix minutes avant ou après avoir appliqué T-LO ou TIMOLOL MALEATE-EX.

4.5 Dose oubliée

Il convient de conseiller aux patients qui oublient une dose de l'appliquer dès que possible. Cependant, s'il est presque temps de prendre la prochaine dose, il est conseillé aux patients de sauter la dose oubliée et de reprendre le calendrier posologique normal pour éviter de doubler la dose.

5 SURDOSAGE

On ne dispose d'aucune donnée concernant le surdosage chez l'humain.

Les signes et les symptômes les plus fréquents auxquels on pourrait s'attendre en cas de surdosage à l'administration d'un bêtabloquant par la voie générale sont la bradycardie, l'hypotension, le bronchospasme et l'insuffisance cardiaque aiguë.

Envisager les mesures thérapeutiques suivantes :

- 1) Lavage gastrique : en cas d'ingestion.

- 2) Bradycardie symptomatique : administrer de 0,25 mg à 2 mg de sulfate d'atropine par voie intraveineuse pour produire un bloc vagal. Si la bradycardie persiste, administrer avec prudence du chlorhydrate d'isoprotérénol par voie intraveineuse. Dans les cas réfractaires, on peut envisager l'implantation d'un stimulateur cardiaque transveineux.
- 3) Hypotension : utiliser un vasopresseur sympathomimétique comme la dopamine, la dobutamine ou le lévartérénol. Dans les cas réfractaires, l'utilisation du chlorhydrate de glucagon semble être bénéfique.
- 4) Bronchospasme : utiliser le chlorhydrate d'isoprotérénol. On peut envisager un traitement supplémentaire par l'aminophylline.
- 5) Insuffisance cardiaque aiguë : instaurer immédiatement un traitement classique par un digitalique, des diurétiques et l'oxygène. Dans les cas réfractaires, on suggère l'aminophylline par voie intraveineuse. Cette mesure peut être suivie, si nécessaire, par l'administration de chlorhydrate de glucagon, qui s'est révélé bénéfique dans de tels cas.
- 6) Bloc cardiaque (deuxième ou troisième degré) : administrer du chlorhydrate d'isoprotérénol ou implanter un stimulateur cardiaque transveineux.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1– Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Ophtalmique	T-LO se présente comme une solution de maléate de timolol, en deux concentrations : 0,25 % et 0,5 %. Chaque mL de T-LO à 0,25 % contient 2,5 mg de timolol (3,4 mg de maléate de timolol). Chaque mL de T-LO à 0,5 % contient 5,0 mg de timolol (6,8 mg de maléate de timolol).	Contient : Chlorure de benzalkonium à 0,01 % (agent de conservation), phosphate monobasique de sodium, phosphate dibasique de sodium, hydroxyde de sodium pour ajuster le pH et eau purifiée.
Ophtalmique	TIMOLOL MALEATE-EX se présente comme une solution de maléate de timolol, en deux concentrations : 0,25 % et 0,5 %. Chaque mL de TIMOLOL MALEATE-EX à 0,25 % contient 2,5 mg de timolol (3,4 mg de maléate de timolol). Chaque mL de TIMOLOL MALEATE-EX à 0,5 % contient 5,0 mg de timolol (6,8 mg de maléate de timolol).	Contient : Bromure de benzododécinium à 0,012 % (agent de conservation), acide borique, gomme de xanthane, mannitol, polysorbate 80, trométhamine et eau purifiée.

T-LO est une solution aqueuse stérile, limpide, isotonique, tamponnée, incolore ou jaune pâle. La solution T-LO à 0,5 % est offerte en bouteilles compte-gouttes DROP-TAINER* de plastique blanc

opaque à pointe à gouttes uniformes, de 5 mL et 10 mL. La solution à 0,25 % est offerte en bouteilles de 10 mL.

TIMOLOL MALEATE-EX est une solution aqueuse stérile, isotonique, tamponnée, incolore à jaune pâle, transparente à légèrement translucide, légèrement visqueuse. Les deux concentrations, 0,25 % et 0,5 %, sont présentées en bouteilles ophtalmiques DROP-TAINER* en plastique blanc opaque de 5 mL, avec embout à gouttes uniformes.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

POUR L'UTILISATION OPHTALMIQUE UNIQUEMENT.

T-LO et TIMOLOL MALEATE-EX contiennent du timolol, un agent bêtabloquant. Comme d'autres agents ophtalmiques administrés par voie topique, le timolol peut passer dans la circulation générale. Il peut se produire des réactions cardiovasculaires, pulmonaires et autres réactions indésirables de mêmes types que ceux observés avec les bêtabloquants à action générale.

Les bêtabloquants devraient être administrés avec précaution aux patients sujets à l'hypoglycémie spontanée ou diabétiques (en particulier, en cas de diabète labile) traités par l'insuline. Les bêtabloquants peuvent en effet masquer les signes et les symptômes de l'hypoglycémie aiguë. Ils peuvent aussi masquer les signes d'hyperthyroïdie.

On a signalé que les bêtabloquants amplifient la faiblesse musculaire, conformément avec certains symptômes de myasthénie, comme la diplopie, la ptose et la faiblesse générale.

L'administration de T-LO ou de TIMOLOL MALEATE-EX peut amplifier les effets sur la pression intra-oculaire (PIO) ou les effets connus du bêtablocage général chez les patients recevant déjà un bêtabloquant oral. Il est déconseillé d'utiliser ensemble deux bêtabloquants à action locale.

Cardiovasculaire

On a signalé des cas de réactions cardiaques et, rarement, de décès associés à une insuffisance cardiaque après l'administration de maléate de timolol.

T-LO et TIMOLOL MALEATE-EX sont déconseillés chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire (p. ex., coronaropathie, angor de Prinzmetal, insuffisance cardiaque, etc.) ou une hypotension, car ils peuvent accentuer l'angor de Prinzmetal, les troubles circulatoires centraux et périphériques sévères et l'hypotension. Un traitement par des bêtabloquants devrait être évalué très sérieusement et on devrait envisager les possibilités de traitement par d'autres substances actives. Il convient d'être attentif à tout signe de détérioration et de réactions indésirables chez les patients atteints de ces maladies.

On recommande la prudence en utilisant T-LO ou TIMOLOL MALEATE-EX chez des patients qui présentent des perturbations/troubles circulatoires périphériques sévères, comme les formes graves de la maladie de Raynaud ou du syndrome de Raynaud.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Après l'administration de T-LO ou de TIMOLOL MALEATE-EX, la vision du patient peut être momentanément floue ou d'autres troubles visuels peuvent réduire temporairement sa capacité à conduire un véhicule ou à utiliser une machine. Si sa vision devient floue après l'instillation du

médicament, le patient doit attendre qu'elle soit redevenue normale avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

Considérations péri-opératoires

Les préparations ophtalmiques contenant un bêtabloquant peuvent inhiber les effets généraux des bêta-agonistes comme l'adrénaline. Il faut informer l'anesthésiste si le patient reçoit du timolol et à quels moments

Immunitaire

Réactions anaphylactiques : Les patients qui prennent des bêtabloquants et qui ont des antécédents d'atopie ou de réaction anaphylactique sévère à une variété d'allergènes peuvent réagir plus intensément à une provocation répétée par ces allergènes, que la provocation soit accidentelle ou à but diagnostique ou thérapeutique. Ces patients peuvent ne pas répondre aux doses usuelles d'adrénaline utilisées pour traiter les réactions anaphylactiques. Dans un tel cas, il faut envisager un agent de remplacement de l'adrénaline.

Interactions médicamenteuses

On a signalé occasionnellement des cas de mydriase résultant de l'utilisation concomitante d'un bêtabloquant ophtalmique (comme le timolol) et l'adrénaline (épinéphrine).

L'administration concomitante d'une solution ophtalmique contenant un bêtabloquant, comme le timolol, et d'inhibiteurs calciques oraux, de quinidine, de médicaments épuisant les catécholamines, de bêtabloquants, d'antiarythmiques (p. ex., l'amiodarone), de digitaliques ou de parasymphomimétiques s'accompagne d'un potentiel d'effets additifs se traduisant par une hypotension et/ou par une bradycardie marquée.

On a signalé un renforcement du bêtablocage général (par exemple, une diminution de la fréquence cardiaque) lors d'un traitement associant des inhibiteurs de la CYP2D6 (c.à.d. quinidine, cimétidine, fluoxétine, paroxétine) et le timolol

La réaction d'hypertension au retrait soudain de la clonidine peut être renforcée par la prise de bêtabloquants.

Ophtalmologique

Chez les patients présentant un glaucome à angle fermé, l'objectif immédiat du traitement est de rouvrir angle. Pour ce faire, il faut contracter la pupille à l'aide d'un myotique. T-LO et TIMOLOL MALEATE-EX n'ont que peu ou pas d'effet sur la pupille. Lorsque T-LO ou TIMOLOL MALEATE-EX a pour but de réduire la pression intra-oculaire en cas de glaucome à angle fermé, il ne faut pas l'utiliser seul, mais l'utiliser avec un myotique.

Comme avec d'autres antiglaucomeaux, on a observé chez certains patients une diminution de la réponse thérapeutique au maléate de timolol en traitement prolongé. Toutefois, lors d'une étude de longue durée avec T-LO, durant laquelle 96 patients ont été suivis pendant 3 ans au moins, on n'a observé aucune différence notable de pression intra-oculaire (PIO) moyenne après la stabilisation initiale. De même, lors d'une étude clinique de longue durée portant sur 157 patients, TIMOLOL MALEATE-EX 0,5 % administré une fois par jour a maintenu la PIO à pendant toute la période d'un an de l'étude.

L'agent de conservation de T-LO est le chlorure de benzalkonium, qui peut causer une irritation oculaire et qui est connu pour décolorer les lentilles cornéennes souples. On doit éviter tout contact du

médicament avec les lentilles cornéennes souples. Il convient d'avertir les patients qu'ils doivent enlever leurs lentilles cornéennes avant d'instiller T-LO et attendre 15 minutes au moins avant de les remettre.

On a signalé des cas de kératopathie ponctuée et/ou de kératopathie ulcéralive toxique dues à la présence de chlorure de benzalkonium. Une surveillance étroite est nécessaire quand l'utilisation est fréquente ou prolongée.

L'agent de conservation de TIMOLOL MALEATE-EX est le bromure de benzododécinium, un composé d'ammonium quaternaire qui peut être absorbé par les lentilles cornéennes souples. Aucune étude de TIMOLOL MALEATE-EX n'a été effectuée chez des porteurs de lentilles cornéennes. On doit avertir les patients qu'ils devraient consulter leur médecin avant d'utiliser le produit.

On a signalé des cas de décollement choroïdien lors d'un traitement de suppression de l'humeur aqueuse (p. ex., timolol, acétazolamide) après une intervention filtrante.

Respiratoire

On a signalé des cas de réactions respiratoires, pouvant aller jusqu'à la mort due à un bronchospasme chez des patients asthmatiques, après l'administration de maléate de timolol.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Fonction sexuelle**

Fonction sexuelle/reproduction : On ne dispose d'aucune donnée sur les effets du timolol sur la fertilité humaine.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Femmes enceintes : Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été faite concernant les femmes enceintes. Les études épidémiologiques n'ont révélé aucun effet malformatif, mais elles montrent un risque de retard de la croissance intra-utérine lorsque des bêtabloquants sont administrés par la voie orale. En outre, on a observé des signes et symptômes de bêtablocage (par ex., bradycardie, hypotension, détresse respiratoire et hypoglycémie) chez les nouveau-nés lorsque des bêtabloquants étaient administrés jusqu'à l'accouchement. On ne doit pas utiliser T-LO et TIMOLOL MALEATE-EX durant la grossesse, à moins que cela ne soit clairement nécessaire. Si T-LO ou TIMOLOL MALEATE-EX est administré jusqu'à l'accouchement, on devra surveiller le nouveau-né attentivement durant les premiers jours de sa vie.

7.1.2 Allaitement

T-LO et TIMOLOL MALEATE-EX ne devraient pas être utilisés par des femmes qui allaitent. Les bêtabloquants sont excrétés dans le lait maternel et présentent un risque d'effets indésirables graves chez l'enfant au sein.

7.1.3 Enfants

Enfants (moins de 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication

d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population gériatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Lors des études cliniques de T-LO, les réactions indésirables les plus communes signalées étaient l'hyperémie oculaire (5,1 %) et l'irritation des yeux (2,4 %). Autres réactions indésirables se produisant avec une fréquence de 1 % au moins : douleur oculaire, sensations désagréables dans l'œil et vision floue.

Lors des études cliniques de TIMOLOL MALEATE-EX, les événements oculaires indésirables les plus communs étaient la vision floue (4,1 %) et les sensations désagréables (2,9 %). Autres événements oculaires indésirables se produisant avec une fréquence de 1 % au moins : blépharite, hyperémie, prurit, sensation de corps étranger dans l'œil, encroûtement des paupières et larmoiement.

T-LO et TIMOLOL MALEATE-EX sont habituellement bien tolérés.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Tableau 2– Effets indésirables liés au traitement

CSO selon le MedDRA et terme privilégié (version 15.1)	Catégorie de fréquence	Total groupé (N = 2632)	
		N	%
Troubles oculaires			
Hyperémie oculaire	Commun	133	5,05
Irritation oculaire	Commun	63	2,39
Douleur oculaire	Commun	40	1,52
Sensation désagréable de corps étranger et sensation anormale dans les yeux	Commun	34	1,29
Vision floue	Commun	32	1,22

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Réactions indésirables au médicament moins communes des études cliniques (< 1 %) :

Troubles cardiaques : bradycardie, infarctus myocardique

Troubles oculaires : érosion cornéenne, kératite ponctuée, kératite, iritis, conjonctivite, blépharite, réduction de l'acuité visuelle (y compris ptose et changements réfractifs dus au retrait du traitement myotique dans certains cas), photophobie, sécheresse oculaire, larmoiement accru, écoulement oculaire, prurit oculaire, encroûtement des paupières, inflammation de la chambre antérieure, œdème

des paupières, hyperémie conjonctivale, uvéite, diplopie, asthénopie, eczéma, érythème ou prurit des paupières, œdème conjonctival, pigmentation cornéenne

Troubles gastro-intestinaux : dysgeusie, dyspepsie, dérangement abdominal, bouche sèche

Troubles généraux et au site d'administration : fatigue, asthénie, gêne thoracique

Troubles du système nerveux central : maux de tête, ischémie cérébrale, étourdissements, migraine

Troubles psychiatriques : dépression

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : asthme, bronchite, dyspnée, broncho-pneumopathie chronique obstructive, bronchospasme, toux, respiration sifflante, congestion nasale

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : œdème facial, érythème

Troubles vasculaires : hypotension, augmentation de la pression artérielle, œdème périphérique, refroidissement périphérique

Troubles de cause indéterminée :

On a signalé les réactions indésirables suivantes, mais sans pouvoir établir de relation de cause à effet avec le traitement par T-LO : anorexie, œdème maculaire cystoïde chez l'aphaque, troubles du SNC (p. ex., anxiété, confusion, désorientation, hallucinations, nervosité, somnolence et autres troubles psychiques), sécheresse de la bouche, dyspepsie, hypertension, œdème maculaire, congestion nasale et fibrose rétropéritonéale.

Les réactions indésirables à T-LO listées sont des réactions indésirables potentielles à TIMOLOL MALEATE-EX.

Les réactions indésirables signalées lors des études cliniques avec le timolol administré par la voie orale peuvent être considérées comme des effets secondaires potentiels du timolol ophtalmique.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Troubles oculaires : décollement choroïdien (après intervention filtrante), ptose palpébrale;

Troubles cardiaques : arrêt cardiaque, bloc auriculo-ventriculaire (complet, de degré inférieur ou aggravation), arythmie, palpitations;

Troubles gastro-intestinaux : vomissements, diarrhée, nausées

Troubles du système immunitaire : angio-œdème, hypersensibilité

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hypoglycémie

Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : arthropathie

Troubles du système nerveux : accident cérébrovasculaire, syncope, paresthésie

Troubles psychiatriques : insomnie, amnésie, cauchemars

Trouble de l'appareil génital et des seins : dysfonction sexuelle

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : urticaire, psoriasis, éruption cutanée, alopecie

Troubles vasculaires : phénomène de Raynaud.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec T-LO ou TIMOLOL MALEATE-EX :

- L'adrénaline (épinéphrine) (utilisée pour traitement les réactions allergiques menaçant la vie).
- Un groupe de médicaments appelés les inhibiteurs calciques oraux comme le diltiazem et le vérapamil.
- Un groupe de médicaments appelés les médicaments non épargneurs de catécholamines (p. ex. réserpine).
- Les agents bloquants bêta-adrénergiques couramment appelés bêta-bloquants, dont l'aténolol, le labétalol, le métoprolol, le nadolol, le propranolol et le sotalol.
- Les médicaments utilisés pour traiter certains types d'anomalies du rythme cardiaque, comme l'amiodarone, la digoxine ou la quinidine.
- La clonidine (un médicament utilisé pour traiter l'hypertension). Ne cessez pas de prendre votre traitement par clonidine sans en parler à votre professionnel de la santé.
- La cimétidine (un médicament utilisé pour traiter les problèmes d'estomac), la fluoxétine et la paroxétine (ces deux médicaments sont utilisés pour traiter la dépression [baisse du moral]). Demandez conseil à votre professionnel de la santé si vous pensez que l'un de vos médicaments se trouve peut-être dans la liste ci-dessus.

9.3 Interactions médicament-comportement

Non disponible au moment de l'autorisation initiale.

9.4 Interactions médicament-médicament

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été établie.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le maléate de timolol est un inhibiteur non sélectif des récepteurs bêta-adrénergiques (bêtabloquant),

dépourvu d'activité sympathicomimétique intrinsèque importante, d'activité dépressive directe sur le myocarde ou d'effet anesthésique local (activité stabilisatrice de membrane).

En application oculaire topique, T-LO et TIMOLOL MALEATE-EX agissent en réduisant la pression intra-oculaire (PIO), qu'elle soit élevée ou normale, qu'elle s'accompagne ou non d'un glaucome. Une PIO élevée est un facteur de risque majeur dans la pathogenèse de la perte de champ visuel glaucomateuse. La probabilité d'une perte de champ visuel et d'une lésion du nerf optique dues au glaucome est d'autant plus grande que la PIO est plus élevée.

L'abaissement de la PIO commence habituellement dans la demi-heure suivant l'administration d'une seule dose de T-LO. L'effet maximum est atteint en une ou deux heures. T-LO, administré deux fois par jour, et TIMOLOL MALEATE-EX, administré une fois par jour, peuvent maintenir un abaissement marqué de la PIO pendant une période maximum de 24 heures. Les observations répétées indiquent que l'effet d'abaissement de la PIO dû à T-LO ou à TIMOLOL MALEATE-EX s'est bien maintenu durant les périodes de trois ans et de un an, respectivement, des études.

Le mécanisme exact de l'action hypotensive oculaire de T-LO n'est pas complètement élucidé à l'heure actuelle. Selon des études de tonographie et de fluorophotométrie chez l'homme, son action prédominante pourrait être liée à une réduction de la formation de l'humeur aqueuse. Toutefois, on a aussi observé dans certaines études une légère augmentation de la facilité d'écoulement. Contrairement aux myotiques, T-LO et TIMOLOL MALEATE-EX abaissent la PIO avec peu ou pas du tout d'effet sur l'accommodation ou le diamètre pupillaire. Les changements de l'acuité visuelle dus à une augmentation de l'accommodation sont rares et la vision obscurcie ou floue et la cécité crépusculaire produites par les myotiques ne sont pas évidentes dans ce cas. Enfin, T-LO et TIMOLOL MALEATE-EX évitent chez les patients atteints de cataractes, l'incapacité à voir autour des opacités du cristallin qui caractérise les myotiques du fait de la contraction de la pupille.

10.2 Pharmacodynamie

Lors des études cliniques, T-LO et TIMOLOL MALEATE-EX étaient généralement bien tolérés et produisaient moins d'effets secondaires, eux-mêmes moins sévères, que la pilocarpine ou l'adrénaline.

Comme pour d'autres médicaments antiglaucomateux, on a signalé chez certains patients une diminution de la réponse à T-LO après un traitement prolongé. Toutefois, lors d'une étude de longue durée portant sur 96 patients suivis pendant trois ans au moins, on n'a noté aucune différence significative de PIO moyenne après la stabilisation initiale. Lors d'une étude clinique de longue durée portant sur 157 patients, TIMOLOL MALEATE-EX à 0,5 % administré une fois par jour a maintenu les réductions de PIO au cours de la période d'un an de l'étude.

T-LO a aussi été utilisé chez des patients portant des lentilles cornéennes rigides classiques (polyméthylméthacrylate) et était généralement bien toléré. T-LO n'a pas été étudié chez des porteurs de lentilles en un composé autre que le polyméthylméthacrylate.

Lors d'études cliniques multicentriques contrôlées, à double insu, TIMOLOL MALEATE-EX administré une fois par jour s'est montré aussi efficace pour abaisser la pression intra-oculaire que TIMOPTIC^{MD} (solution de maléate de timolol) de concentration équivalente administré deux fois par jour et que TIMOPTIC-XE^{MD} administré une fois par jour. L'effet d'abaissement de la PIO par le timolol était évident pendant 24 heures après l'administration d'une dose unique de TIMOLOL MALEATE-EX. Des observations répétées au cours d'une période d'étude de douze mois indiquent que l'effet d'abaissement de la PIO par TIMOLOL MALEATE-EX est constant.

TIMOLOL MALEATE-EX administré une fois par jour avait un profil d'innocuité similaire à celui de

TIMOPTIC^{MD} de concentration équivalente administré deux fois par jour et de TIMOPTIC-XE^{MD} administré une fois par jour. Étant donné les caractéristiques physiques de la formulation, les patients ayant reçu TIMOLOL MALEATE-EX signalaient une vision floue momentanée.

TIMOLOL MALEATE-EX n'a pas été étudié chez les patients portant des lentilles cornéennes.

Contrairement aux myotiques, T-LO et TIMOLOL MALEATE-EX abaissent la PIO avec peu ou pas du tout d'effet sur l'accommodation ou le diamètre pupillaire.

10.3 Pharmacocinétique

Non disponible au moment de l'autorisation initiale.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver à l'abri de la lumière. Ranger hors de la vue et de la portée des enfants.

T-LO : Conserver à température ambiante (15 °C à 30 °C).

TIMOLOL MALEATE-EX : Conserver entre 4 °C et 30 °C.

Ne pas utiliser T-LO ni TIMOLOL MALEATE-EX plus d'un mois après l'ouverture initiale du contenant.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

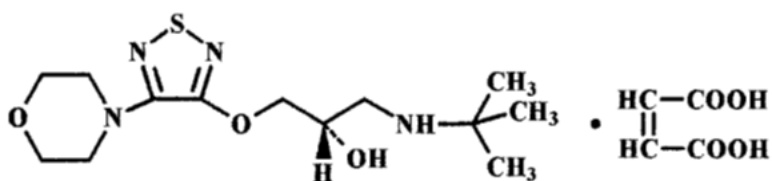
Substance pharmaceutique

Nom propre : Maléate de timolol

Nom chimique : (-)-1-(tert-butylamino)-3-[(4-morpholino)-1,2,5-thiadiazol-3-yl]-oxy]-2-propanol maléate (1:1) (sel)

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

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

Température de fusion : 201,5 à 202,5 °C

pKa : 9,2

pH : Voisin de 4 dans une solution aqueuse à 2 %

Description physique : Poudre cristalline blanche inodore, soluble dans l'eau, dans le méthanol et dans l'alcool

14 ESSAIS CLINIQUES

Non disponible au moment de l'autorisation initiale.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Effets oculaires

On n'a observé aucun effet oculaire indésirable ni chez les lapins ni chez les chiens auxquels on a administré une solution ophtalmique topique de maléate de timolol lors d'études durant un et deux ans, respectivement.

Toxicité aiguë (DL₅₀)

Espèce et âge	Sexe	Voie d'administration	DL ₅₀ (mg/kg)
Souris (A)	F	Orale	1190
	F	Intraveineuse	222
	F	Sous-cutanée	1040
Rat (JA)	M	Orale	947
	F	Orale	900
	M	Orale (nourri)	1800
	M	Intrapéritonéale	390
	F	Intrapéritonéale	383
	F	Intrapéritonéale	383
Rat (AS)	M	Orale	1040
	F	Orale	969
	M/F	Intrapéritonéale	409
Rat (NN)	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
(AS) = Animal sevré (NN) = Nouveau-né

Des signes de toxicité apparaissaient immédiatement après l'administration intraveineuse du médicament et dans les 10 à 30 minutes suivant l'administration orale, intrapéritonéale ou sous-cutanée. Les signes observés comprenaient : larmoiement, ataxie, tremblements et bradypnée. La mort était habituellement précédée de convulsions cloniques.

Études d'interactions - voie orale

Des études d'interactions aiguës chez la souris, après administration par la voie orale de maléate de timolol en même temps que du probénécide, du méthildopa, de l'hydralazine, de l'hydrochlorothiazide ou du tolbutamide, ont montré que ces médicaments n'ont aucun effet sur la toxicité du maléate de timolol. Chez le chien, le maléate de timolol n'avait aucun effet sur l'hypoprothrombinémie provoquée par la bishydroxycoumarine.

Toxicité subaiguë

Chez des rats recevant des doses de 100 à 400 mg/kg/jour pendant sept semaines, la salivation excessive observée 5 à 10 minutes après l'administration se produisait avec une fréquence proportionnelle à la dose au cours de la première semaine de l'étude. À l'autopsie, l'étude du poids des organes a révélé une augmentation notable du poids des reins, de la rate et du foie chez certains animaux traités. À part la congestion splénique, aucun changement morphologique ne pouvait expliquer l'augmentation du poids des organes. Chez des rats ayant reçu 1 gramme par jour pendant huit semaines, on a noté du ptyalisme, des tremblements musculaires et une pâleur passagère des extrémités.

Les doses égales ou supérieures à 200 mg/kg/jour ont entraîné la mort de certains chiens. On a noté une néphrose tubulaire peu marquée et une très faible quantité de cylindres hyalins dans les tubes contournés et les tubes collecteurs des reins chez l'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. Chez l'un des quatre chiens d'une étude de toxicité intraveineuse d'une durée de 15 jours, on a constaté une légère dégénérescence multifocale semblable des tubes collecteurs dans la zone médullaire des deux reins.

Toxicité chronique

Rats : Du timolol a été administré par voie orale à des rats à raison de 5, 10 ou 25 mg/kg/jour pendant une période maximum de 67 semaines. On n'a noté aucun signe physique ou oculaire, ni aucune mortalité pouvant être attribués au médicament administré aux rats.

Chiens : Lors d'une étude de 54 semaines, on a administré du timolol par voie orale à des chiens à raison de 5, 10 ou 25 mg/kg/jour. Le poids corporel et la consommation de nourriture des animaux étaient normaux et on n'a noté aucun signe physique attribuable au traitement. Toutefois, on a constaté une légère hyperplasie focale de l'épithélium de transition dans le bassin des reins chez un chien recevant 25 mg/kg/jour.

Cancérogénicité : Des études longitudinales portant sur le timolol ont été menées chez des rats et des souris recevant des doses orales de timolol de 25, 100 ou 300 mg/kg/jour et de 5, 50 ou 500 mg/kg/jour, respectivement. Le timolol n'a eu 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 à la dose de 500 mg/kg/jour (soit environ 500 fois la dose orale maximale recommandée chez l'humain, en mg/kg/jour). Le timolol a causé une légère élévation de la prolactine sérique, proportionnelle à la dose, chez les souris femelles à partir de la dose de 100 mg/kg/jour, et une élévation passagère, très faible seulement, chez les souris mâles à la dose de 500 mg/kg/jour. De nombreuses études ont démontré que l'administration de médicaments qui entraînent une élévation du taux de prolactine sérique s'accompagne de tumeurs mammaires chez les rongeurs. On a donc conclu que les tumeurs mammaires apparues chez les souris femelles qui avaient reçu la dose maximale lors de cette étude étaient attribuables à l'élévation du taux de prolactine sérique. Aucune relation de ce genre entre le taux de prolactine sérique et le cancer du sein n'a été établie chez l'humain. En outre, chez les femmes adultes qui ont reçu des doses orales maximum de 60 mg de timolol, soit la dose orale maximale recommandée chez l'humain, on n'a observé aucune variation significative au plan clinique du taux de prolactine sérique.

Activité mutagène : Le maléate de timolol n'avait aucun potentiel mutagène quand il était testé in vivo (souris) au moyen du test du micronoyau et de l'essai cytogénétique (avec des doses allant jusqu'à 800 mg/kg) et in vitro dans un essai de transformation de cellules néoplasiques (jusqu'à 100 mcg/mL). Dans les essais Ames, les concentrations les plus élevées de timolol, 5 000 ou 10 000 mcg/plaque, ont été associées à des hausses statistiquement significatives de révertants en présence de la souche TA 100 (dans sept essais en parallèle), mais non pour les trois autres souches. Dans les dosages avec la souche TA 100, on n'a noté aucune relation dose-réponse constante, et le ratio des révertants des souches test/témoin n'a pas atteint le chiffre 2. Un ratio de 2 est considéré habituellement comme le critère d'un test d'Ames positif.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : Des études sur la tératogenèse effectuées chez des souris et des lapins recevant du timolol à doses orales de 2 à 50 mg/kg/jour n'ont révélé aucun effet tératogène, mais semblent suggérer une embryotoxicité à la dose la plus forte.

L'administration par voie orale de maléate de timolol à des rats, à doses de 4 à 100 mg/kg/jour, n'a eu aucun effet indésirable sur la fertilité des rats, mâles ou femelles, sur leur reproduction effective, ni sur le développement des portées.

TIMOLOL MALEATE-EX contient de la gomme de xanthane à concentration maximum de 0,6 %. La valeur de la DL₅₀ orale pour la gomme de xanthane est supérieure à 5 g/kg chez le rat. La gomme de xanthane n'a pas été classée comme irritant oculaire lors de l'administration dans les yeux de lapin d'une dose unique de 0,2 mL d'une solution de gomme de xanthane à 1 %. La gomme de xanthane n'a suscité aucune réponse dermique lors d'un test de sensibilisation de la peau chez des cobayes. En outre, l'administration orale (dans la nourriture) d'un maximum de 1 g/kg/jour de gomme de xanthane pendant deux ans à des rats et à des chiens n'a suscité aucun changement relié au traitement dans les paramètres d'hématologie ou d'histopathologie. De même, on n'a observé aucune mortalité dans l'une ou l'autre étude.

Chez les lapins traités deux fois par jour pendant trois mois par l'administration oculaire topique de TIMOLOL MALEATE-EX à 0,5 %, les effets oculaires étaient minimes, limités à la conjonctive, comparables aux observations oculaires dans le groupe témoin (véhicule) et dans le groupe TIMOPTIC-XE et considérés comme sans importance clinique.

Les résultats d'une étude d'un an portant sur des primates traités deux fois par jour par l'administration oculaire topique de TIMOLOL MALEATE-EX à 0,5 % démontrent l'absence totale d'observations reliées au traitement, c'est-à-dire, l'absence de signes cliniques, de différence dans le poids corporel, l'examen des yeux au biomicroscope, les évaluations indirectes à l'ophtalmoscope, les mesures de pachymétrie, les résultats de microscopie spéculaire et la pathologie clinique.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

Pr T-LO

Solution ophtalmique de maléate de timolol (à 0,25 % et à 0,5 % p/v)

Pr TIMOLOL MALEATE-EX

Solution ophtalmique gélifiante de timolol (à 0,25 % et à 0,5 % p/v)

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **T-LO** ou **TIMOLOL MALEATE-EX** 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 de **T-LO** ou **TIMOLOL MALEATE-EX**.

Pour quoi T-LO et TIMOLOL MALEATE-EX sont-ils utilisés?

T-LO et TIMOLOL MALEATE-EX sont des médicaments sur ordonnance pour les yeux. Ils sont utilisés pour réduire la pression intraoculaire élevée chez les adultes souffrant de maladies comme le glaucome ou d'autres maladies oculaires (p. ex. l'hypertension oculaire).

Comment T-LO et TIMOLOL MALEATE-EX agissent-ils?

T-LO et TIMOLOL MALEATE-EX sont des noms de marque. T-LO et TIMOLOL MALEATE-EX contiennent tous les deux du maléate de timolol comme ingrédient actif. Le maléate de timolol fait partie d'une classe de médicaments appelés les bêta-bloquants. Il abaisse la pression oculaire en réduisant les sécrétions liquides produites par l'œil.

Quels sont les ingrédients dans T-LO?

Ingrédient médicinal : T-LO contient du maléate de timolol comme ingrédient actif. Il est offert dans les deux concentrations suivantes :

- T-LO à 0,25 % - Chaque mL contient 2,5 mg de timolol (sous forme de maléate de timolol).
- T-LO à 0,5 % - Chaque mL contient 5,0 mg de timolol (sous forme de maléate de timolol).

Ingrédients non médicinaux : Chlorure de benzalkonium à 0,01 % (agent de conservation), phosphate monobasique de sodium, phosphate dibasique de sodium, hydroxyde de sodium pour ajuster le pH et eau purifiée.

Quels sont les ingrédients dans TIMOLOL MALEATE-EX?

Ingrédient médicinal : TIMOLOL MALEATE-EX contient du maléate de timolol comme ingrédient actif. Il est offert dans les deux concentrations suivantes :

- TIMOLOL MALEATE-EX à 0,25 % - Chaque mL contient 2,5 mg de timolol (sous forme de maléate de timolol).
- TIMOLOL MALEATE-EX à 0,5 % - Chaque mL contient 5,0 mg de timolol (sous forme de maléate de timolol).

Ingrédients non médicinaux : Bromure de benzododécinium à 0,012 % (agent de conservation), acide borique, gomme de xanthane, mannitol, polysorbate 80, trométhamine et eau purifiée.

T-LO et TIMOLOL MALEATE-EX sont disponibles sous les formes posologiques suivantes :

T-LO à 0,5 % ou à 0,25 % est présenté sous forme de solution (liquide) à utiliser comme gouttes oculaires.

T-LO à 0,5 % est offert en bouteilles de 5 mL et 10 mL conçues pour administrer une quantité précise de médicament. T-LO à 0,25 % est offert dans une bouteille similaire de 10 mL.

TIMOLOL MALEATE-EX à 0,25 % ou 0,5 % est présenté sous forme de solution gélifiante (liquide qui s'épaissit et se transforme en gel au moment de l'instillation dans l'œil) à utiliser comme gouttes oculaires. Il est offert en bouteille de 5 mL conçue pour administrer une quantité précise de médicament.

Ne prenez pas T-LO et TIMOLOL MALEATE-EX :

- si vous êtes allergique :
 - au timolol ou à tout autre ingrédient présent dans T-LO ou TIMOLOL MALEATE-EX (voir les sections Quels sont les ingrédients de T-LO ou Quels sont les ingrédients de TIMOLOL MALEATE-EX?);
 - à d'autres bêta-bloquants (p. ex. aténolol, le bétaxolol, labétalol, lévobunolol, métoprolol, nadolol, propranolol, sotalol).
- si vous souffrez ou avez souffert de problèmes pulmonaires ou respiratoires (p. ex. asthme ou maladie pulmonaire obstructive chronique [MPOC]);
- si vous souffrez ou avez souffert de certaines maladies cardiaques, comme un ralentissement de la fréquence cardiaque, un rythme cardiaque irrégulier ou une insuffisance cardiaque.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre T-LO ou TIMOLOL MALEATE-EX, 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 :

- êtes ou avez été diabétique ou si vous avez ou avez eu d'autres problèmes liés à la glycémie. Le timolol peut masquer des signes d'hypoglycémie;
- souffrez ou avez souffert de problèmes à la thyroïde;

- souffrez ou avez souffert d'une maladie affaiblissant vos muscles. On a signalé que les bêta-bloquants augmentaient la faiblesse musculaire chez certains patients;
- souffrez ou avez souffert d'une maladie cardiaque comme :
 - une maladie coronarienne (rétrécissement des petits vaisseaux sanguins qui acheminent le sang et l'oxygène vers le cœur, causant une douleur thoracique ou un inconfort pendant certaines activités);
 - une insuffisance cardiaque (faiblesse cardiaque);
 - une faible tension artérielle, un rythme cardiaque anormal ou un rythme cardiaque très lent.
- souffrez ou avez souffert de problèmes pulmonaires ou respiratoires (p. ex. asthme ou maladie pulmonaire obstructive chronique);
- souffrez ou avez souffert de problèmes de circulation sanguine, comme le syndrome de Raynaud;
- avez des problèmes de type allergique comme de l'eczéma, de l'urticaire ou la fièvre des foins;
- êtes allergiques à d'autres médicaments, des aliments ou des substances comme les agents de conservation ou les colorants;
- portez des lentilles cornéennes. Aucune étude sur le TIMOLOL MALEATE-EX n'a été effectuée chez des porteurs de lentilles cornéennes (voir la section « Autres avertissements à connaître » ci-dessous);
- prenez déjà un autre bêta-bloquant sous forme de gouttes oculaires. Il n'est pas recommandé d'utiliser deux bêta-bloquants sous forme de gouttes oculaires en même temps;
- souffrez ou avez souffert de problèmes aux yeux;
- êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- allaitez ou prévoyez allaiter.

Autres mises en garde à connaître :

Pendant l'utilisation de T-LO et de TIMOLOL MALEATE-EX

- **Conduite et utilisation de machines :** Après l'administration des gouttes de T-LO ou de TIMOLOL MALEATE-EX, la vision du patient peut être momentanément floue. Assurez-vous d'avoir une vision nette avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.
- **Si vous portez des lentilles cornéennes :**
 - T-LO contient un agent de conservation (chlorure de benzalkonium), qui peut causer une irritation oculaire et qui est connu pour décolorer les lentilles cornéennes souples. Si vous portez des lentilles cornéennes, veuillez les retirer avant d'utiliser T-LO. Après l'administration de T-LO, veuillez attendre au moins 15 minutes avant de remettre vos lentilles.
 - TIMOLOL MALEATE-EX contient un agent de conservation (chlorure de benzododécinium), qui peut être absorbé par les lentilles cornéennes souples.

- **Si vous devez subir une intervention chirurgicale.** Le timolol peut modifier l'effet de certains médicaments utilisés pendant les anesthésies. Une anesthésie est un traitement médicamenteux qui vous permet de ne pas ressentir la douleur pendant une intervention chirurgicale.
- Si vous subissez une intervention chirurgicale à l'œil ou si vous avez une infection à l'œil pendant l'utilisation des gouttes oculaires T-LO, parlez-en à votre professionnel de la santé.

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 produits les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec T-LO ou TIMOLOL MALEATE-EX :

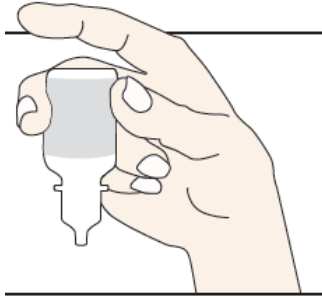
- L'adrénaline (épinéphrine) (utilisée pour traitement les réactions allergiques menaçant la vie).
- Un groupe de médicaments appelés les inhibiteurs calciques oraux comme le diltiazem et le vérapamil.
- Un groupe de médicaments appelés les médicaments non épargneurs de catécholamines (p. ex. réserpine).
- Les agents bloquants bêta-adrénergiques couramment appelés bêta-bloquants, dont l'aténolol, le labétalol, le métoprolol, le nadolol, le propranolol et le sotalol.
- Les médicaments utilisés pour traiter certains types d'anomalies du rythme cardiaque, comme l'amiodarone, la digoxine ou la quinidine.
- La clonidine (un médicament utilisé pour traiter l'hypertension). Ne cessez pas de prendre votre traitement par clonidine sans en parler à votre professionnel de la santé.
- La cimétidine (un médicament utilisé pour traiter les problèmes d'estomac), la fluoxétine et la paroxétine (ces deux médicaments sont utilisés pour traiter la dépression [baisse du moral]). Demandez conseil à votre professionnel de la santé si vous pensez que l'un de vos médicaments se trouve peut-être dans la liste ci-dessus.

Cette liste de médicaments interagissant avec T-LO ou TIMOLOL MALEATE-EX n'est pas exhaustive.

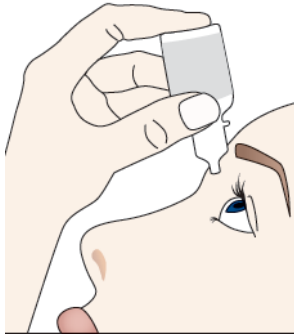
Gardez toujours une liste de vos médicaments sur vous et montrez-la à votre professionnel de la santé lorsque vous recevez un nouveau médicament. Il est important que votre professionnel de la santé examine tous les médicaments et suppléments que vous prenez avant de vous prescrire T-LO ou TIMOLOL MALEATE-EX.

Comment prendre T-LO et TIMOLOL MALEATE-EX?

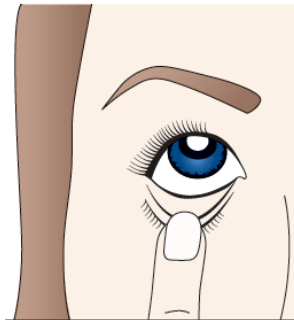
- 1- Lavez-vous les mains avant toute utilisation. Retirez vos lentilles cornéennes avant d'administrer les gouttes oculaires.
- 2- Dévissez le bouchon en veillant à ne pas toucher l'extrémité du compte-gouttes.
- 3- Saisissez la bouteille entre le pouce et le majeur.



- 4- Inclinez la tête vers l'arrière.



- 5- Tirez la paupière inférieure vers le bas de sorte qu'elle forme une poche sous l'œil.



- 6- Appuyez doucement sur le fond de la bouteille pour faire tomber une goutte. N'exercez pas de pression sur les parois de la bouteille.



- 7- Fermez l'œil durant 2 à 3 minutes. Si la goutte n'est pas tombée dans l'œil, recommencez.



- 8- Répétez les étapes 3 à 7 pour l'autre œil si nécessaire.
- 9- Refermez hermétiquement la bouteille immédiatement après l'utilisation.
 - S'assurer que le compte-gouttes ne touche pas l'œil, la paupière ou tout autre objet afin d'éviter de contaminer le produit.
 - Utiliser tout autre médicament pour les yeux au moins dix minutes avant ou après avoir appliqué T-LO ou TIMOLOL MALEATE-EX.

Dose habituelle :

- **Pour T-LO :** Instillez une goutte de solution deux fois par jour dans l'œil affecté ou dans les deux yeux.
- **Pour TIMOLOL MALEATE-EX :** Instillez une goutte de solution une fois par jour dans l'œil affecté ou dans les deux yeux.

Suivez attentivement les directives indiquées sur l'étiquette de votre ordonnance et demandez à votre professionnel de la santé de vous expliquer tout ce que vous ne comprenez pas.

Utilisez T-LO ou TIMOLOL MALEATE-EX en suivant rigoureusement les directives. Ne commencez pas à prendre un médicament, ne cessez pas d'en prendre un ou ne modifiez pas la dose d'un médicament sans en parler à votre professionnel de la santé.

Surdosage :

Si vous administrez trop de gouttes, vous pourriez avoir une sensation de tête légère ou vous sentir étourdi, vous pourriez vous évanouir, vous pourriez avoir un pouls très lent ou vous pourriez avoir de la difficulté à respirer ou une respiration sifflante.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de T-LO ou TIMOLOL MALEATE-EX, 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 T-LO et TIMOLOL MALEATE-EX à la même heure chaque jour. Si vous manquez une dose, administrez-la dès que possible. Cependant, s'il est presque temps de prendre la prochaine dose, sautez la dose oubliée et reprenez votre calendrier posologique normal. Ne doublez pas les doses.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à T-LO ou TIMOLOL MALEATE-EX?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez T-LO ou TIMOLOL MALEATE-EX. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- Problèmes d'estomac ou d'intestin :
 - Nausées et vomissements
 - Sécheresse de la bouche
 - Malaise dans le haut du ventre ou l'abdomen
 - Altération du goût
- Problèmes oculaires :
 - Vision floue
 - Sensation de brûlure et picotements
 - Sécheresse des yeux
 - Douleur aux yeux
 - Conjonctivite (œil rose)
 - Démangeaisons ou rougeurs oculaires
 - Sensation de corps étranger dans l'œil
 - Blépharite (problème aux paupières qui se manifeste par une irritation, une démangeaison, des paupières rouges et enflées avec une accumulation de débris similaires à des pellicules à la base des cils)
 - Altération de la vue (p. ex. vision double)
 - Yeux larmoyants
- Modification des sensations au niveau des mains et des pieds :
 - Syndrome de Raynaud
 - doigts ou orteils froids
 - changement de couleur des doigts (blancs, bleus puis rouges) en cas d'exposition au froid ou au stress
 - engourdissement ou picotement dans les doigts ou les orteils
- Paresthésie : sensation anormale comme sensation de brûlure ou de pincement ressentie habituellement dans les mains ou les pieds, mais qui peut aussi apparaître dans d'autres parties du corps
- Difficulté à se concentrer ou à travailler pour les raisons suivantes :
 - Mal de tête
 - Fatigue, faiblesse
 - Difficulté à dormir, cauchemars

- Altération de l'humeur comme la dépression, perte de mémoire
- Amincissement ou perte de cheveux
- Baisse du désir sexuel
- Éruption cutanée

Communiquez avec votre professionnel de la santé ou consultez un médecin si l'un des effets secondaires indiqués plus haut vous dérange ou ne disparaît pas.

Cette liste d'effets secondaires possibles en cas d'administration de T-LO ou de TIMOLOL MALEATE-EX n'est pas exhaustive. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne figurent pas dans cette liste, communiquez avec votre professionnel de la santé. Consultez également la section Mises en garde et précautions.

Effets secondaires graves et mesures 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	
étourdissements et sensation de tête légère susceptibles d'être associés à une tension artérielle basse		✓	
enflure des mains, des pieds, des chevilles ou des jambes		✓	
Problèmes respiratoires : <ul style="list-style-type: none"> • respiration sifflante ou difficile • essoufflement 			✓
Problèmes cardiaques : <ul style="list-style-type: none"> • sensation que votre cœur saute un battement ou bat trop fort ou trop rapidement, syndrome de Raynaud, palpitations) • étourdissements ou confusion • difficultés respiratoires • sensation d'être sur le point de vous évanouir • douleur ou oppression à la poitrine 			✓
Réactions allergiques : <ul style="list-style-type: none"> • enflure du visage, des lèvres, de la bouche, de la 			✓

Effets secondaires graves et mesures 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	
langue ou de la gorge qui peut causer une difficulté à respirer ou à avaler <ul style="list-style-type: none"> • trouble de la respiration, essoufflement, respiration sifflante • urticaire, démangeaisons et éruptions cutanées graves 			

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 occupations 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 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 :

- Conservez T-LO et TIMOLOL MALEATE-EX :
 - à l'abri de la lumière directe.
 - hors de la vue et de la portée des enfants.
- T-LO : Conserver à température ambiante (entre 15 °C et 30 °C).
- TIMOLOL MALEATE-EX : Conserver entre 4 °C et 30 °C.
- Écrivez la date sur la bouteille de gouttes oculaires lorsque vous l'ouvrez pour la première fois et jetez toute la solution restante un mois après l'ouverture initiale. Le meilleur moyen de jeter votre médicament est de recourir à un programme de reprise en pharmacie. Consultez votre pharmacien pour savoir comment jeter vos médicaments inutilisés.
- N'utilisez pas T-LO et TIMOLOL MALEATE-EX après la date de péremption inscrite sur la

bouteille.

Pour en savoir davantage au sujet de T-LO et TIMOLOL MALEATE-EX :

- 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 www.sandoz.ca, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-361-3062.

Le présent dépliant a été rédigé par Sandoz Canada Inc.

Dernière révision 21 DÉC 2023