

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

 **TIMOPTIC-XE®**

Collyre au maléate de timolol avec gellane

Timolol à 0,25 % et à 0,5 %

Collyre stérile

Traitement d'une pression intraoculaire élevée

MERCK FROSST CANADA LTÉE
16711, autoroute Transcanadienne
Kirkland QC H9H 3L1
Canada
www.merckfrosst.com

Date de révision :
le 16 mars 2007

Numéro de la demande : 110511

1083-a,3,07

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	1
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	1
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	1
CONTRE-INDICATIONS	1
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	1
EFFETS INDÉSIRABLES	3
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	4
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
SURDOSAGE	5
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	5
STABILITÉ ET ENTREPOSAGE	6
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	6
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	7
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	7
ÉTUDES CLINIQUES	7
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	8
TOXICOLOGIE	8
BIBLIOGRAPHIE	10
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	11

TIMOPTIC-XE®

Collyre au maléate de timolol avec gellane

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Ophthalmique	Collyre de timolol à 0,25 % et à 0,5 %	<i>Voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

TIMOPTIC-XE® (collyre au maléate de timolol avec gellane) est indiqué pour réduire la pression intraoculaire chez les patients qui présentent une hypertension oculaire.

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

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

CONTRE-INDICATIONS

- Bronchospasme, y compris l'asthme bronchique ou des antécédents d'asthme bronchique, et broncho-pneumopathie chronique obstructive
- Bradycardie sinusale; bloc auriculoventriculaire du 2^e ou du 3^e degré; insuffisance cardiaque manifeste; choc cardiogénique
- Hypersensibilité à l'un des composants du produit. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Comme c'est le cas avec d'autres collyres, ce médicament peut être absorbé par l'organisme. Les 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.

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

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

Avant d'instaurer un traitement avec TIMOPTIC-XE®, il est nécessaire de maîtriser adéquatement l'insuffisance cardiaque. Il faut surveiller l'apparition de signes d'insuffisance cardiaque et vérifier la fréquence du pouls chez les patients présentant des antécédents de maladie cardiaque grave.

Des réactions respiratoires et cardiaques ont été rapportées après l'administration de TIMOPTIC® (collyre au maléate de timolol, USP), y compris des décès attribuables à un bronchospasme chez des asthmatiques et, rarement, des décès reliés à une insuffisance cardiaque. Ces réactions peuvent également survenir lors d'un traitement au moyen de TIMOPTIC-XE®.

En raison des effets possibles des bêta-bloquants sur la tension artérielle et le pouls, il faut user de prudence lorsqu'on administre ces médicaments à des patients souffrant d'insuffisance vasculaire cérébrale. Si des signes ou des symptômes évocateurs d'une baisse du débit sanguin cérébral apparaissent après l'instauration du traitement avec TIMOPTIC-XE®, il faudrait songer à une solution de rechange.

Système endocrinien/métabolisme

Thyréotoxique

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

Système immunitaire

Risque de réaction anaphylactique

Les patients qui ont des antécédents d'atopie ou de réactions anaphylactiques graves à l'égard d'une variété d'allergènes peuvent, au cours d'un traitement avec des bêta-bloquants, présenter des réactions plus prononcées à la suite de contacts répétés avec ces allergènes que ce soit de façon accidentelle, ou dans un contexte diagnostique ou thérapeutique. Il est possible également que ces patients soient plus réfractaires 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.

Troubles ophtalmiques

Décollement choroïdien

Un décollement choroïdien a été rapporté lors de traitements visant à diminuer l'élaboration de l'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 antiglaucomeux, une diminution de la réponse thérapeutique a été rapportée chez certains patients à la suite d'un traitement prolongé avec TIMOPTIC® (collyre au maléate de timolol, USP). Toutefois, dans des études cliniques d'une durée minimale de 3 ans auxquelles ont participé 164 patients, aucune différence significative de la pression intraoculaire moyenne n'a été observée après la stabilisation initiale de l'hypertension oculaire.

Verres de contact

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

Troubles neurologiques

Faiblesse musculaire

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

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

Populations particulières

Femmes enceintes

TIMOPTIC-XE® n'a pas fait l'objet d'études chez les femmes enceintes. Par conséquent, l'administration de TIMOPTIC-XE® dans ces cas requiert que l'on soupèse les avantages escomptés en regard des risques éventuels.

Femmes qui allaitent

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

Enfants

L'innocuité et l'efficacité de TIMOPTIC-XE® n'ont pas été établies chez les enfants.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables rapportés dans les études cliniques

Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique 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 d'un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les effets indésirables liés au médicament et leurs taux approximatifs.

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

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

Yeux : Brûlure et irritation oculaires, sécrétions, sensation de corps étranger dans l'œil et démangeaison.

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

Organisme entier : Céphalées, asthénie, fatigue, douleur thoracique.

Système 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 CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS), tels que bradycardie, arythmie, hypotension, syncope, bloc cardiaque, accident vasculaire cérébral, ischémie cérébrale, palpitations, arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque, œdème, claudication, phénomène de Raynaud, froideur des extrémités. Une hypoglycémie dont les symptômes avant-coureurs avaient été masqués chez les patients présentant un diabète insulino-dépendant a aussi été signalée, quoique rarement.

Appareil digestif : Nausées, diarrhée, dyspepsie, sécheresse de la bouche.

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

Système immunitaire : Lupus érythémateux disséminé.

Structures cutanées : Alopécie, éruption psoriasiforme ou exacerbation d'un psoriasis.

Système nerveux/troubles psychiatriques : Étourdissements, dépression, insomnie, cauchemars, perte de mémoire, aggravation des signes et des symptômes de myasthénie grave, paresthésie.

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

Sens : Signes et symptômes d'irritation oculaire : sensation de brûlure et picotements, conjonctivite, blépharite, kératite, diminution de la sensibilité de la cornée et sécheresse des yeux.

Troubles 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, ptosis et décollement choroïdien à la suite d'une chirurgie filtrante (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Tinnitus.

Appareil génito-urinaire : Diminution de la libido, maladie de La Peyronie.

Effets indésirables de cause indéterminée

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

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.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Bêta-bloquants

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

Bloqueurs des canaux calciques et médicaments provoquant une déplétion en catécholamines

L'administration de TIMOPTIC-XE® en même temps que l'administration par voie orale de bloqueurs des canaux calciques ou de médicaments provoquant une déplétion en catécholamines, telle la réserpine, peut entraîner des effets additifs et causer de l'hypotension ou une bradycardie marquée, ou les deux à la fois.

Clonidine

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

Épinéphrine

Même si le maléate de timolol administré seul n'exerce que peu ou pas d'effet sur le diamètre de la pupille, quelques cas de mydriase ont été observés après l'administration concomitante d'épinéphrine.

Le risque de mydriase existe également lorsque TIMOPTIC-XE® est administré conjointement avec de l'épinéphrine.

Quinidine

Une potentialisation du blocage général des récepteurs bêta-adrénergiques (par exemple 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.

Interactions médicament-herbe médicinale

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

Effets du médicament sur les constantes biologiques

Analyses de laboratoire

Des modifications importantes du point de vue clinique dans les 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 HDL-cholestérol ont été observées. Cependant, ces modifications n'étaient ni évolutives ni reliées à des manifestations cliniques.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Dose recommandée et réglage de la posologie

La posologie initiale habituelle de TIMOPTIC-XE® est de une goutte du collyre à 0,25 % dans chaque œil atteint, une fois par jour. Si la réponse clinique est insatisfaisante, on peut augmenter la posologie en instillant une goutte du collyre à 0,5 % dans chaque œil atteint, une fois par jour.

Inverser le flacon fermé et l'agiter une fois avant l'administration. Il n'est pas nécessaire d'agiter le flacon plus d'une fois.

Au besoin, on peut administrer un myotique ou de l'épinéphrine par voie topique ou un inhibiteur de l'anhydrase carbonique par voie générale de façon concomitante à TIMOPTIC-XE®. Les autres médicaments topiques doivent être administrés au moins dix minutes avant l'instillation de TIMOPTIC-XE®.

Remplacement d'un autre médicament par TIMOPTIC-XE®

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

Quand on veut remplacer un autre bêta-bloquant ophtalmique administré par voie topique par TIMOPTIC-XE®, il faut cesser le traitement précédent en administrant la dose quotidienne complète. Le lendemain, on commence le traitement avec TIMOPTIC-XE® à raison de une goutte du collyre à 0,25 % dans chaque œil atteint, une fois par jour. Si la réponse clinique est insatisfaisante, on peut augmenter la posologie en instillant une goutte du collyre à 0,5 % dans chaque œil atteint, une fois par jour.

Quand on veut remplacer un antiglaucomateux administré seul, autre qu'un bêta-bloquant ophtalmique topique par TIMOPTIC-XE®, il faut maintenir l'administration de ce médicament et y ajouter l'instillation de une goutte de TIMOPTIC-XE® à 0,25 % dans chaque œil atteint, une fois par jour. Le lendemain, il faut cesser complètement l'administration de l'autre antiglaucomateux et poursuivre le traitement avec TIMOPTIC-XE®. Si une réponse plus importante se révèle nécessaire, on augmente la posologie en instillant une goutte de collyre TIMOPTIC-XE® à 0,5 % dans chaque œil atteint, une fois par jour.

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.

SURDOSAGE

On a rapporté des cas de surdosage accidentel avec TIMOPTIC® (collyre au maléate de timolol, USP) qui se sont manifestés par 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 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 d'obtenir 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 lévartérénol. Selon certains rapports, l'administration de chlorhydrate de glucagon serait bénéfique dans les cas réfractaires.

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

Insuffisance cardiaque aiguë : 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^e ou du 3^e degré) : administrer du chlorhydrate d'isoprotérénol ou implanter un stimulateur cardiaque par voie transveineuse.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

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

Pharmacocinétique

Le maléate de timolol [isomère optique S(-)] subit un métabolisme important à la suite d'une administration orale ou ophtalmique. Le médicament et ses métabolites (dérivés hydroxyéthylaminé et hydroxyéthylglycolaminé ainsi qu'un troisième métabolite mineur issu de l'hydroxylation d'un groupement méthyl terminal sur la fraction tertiaire butylaminée) sont excrétés principalement par les reins. 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. La fixation du timolol aux protéines plasmatiques est modérée (< 60 %).

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

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

STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

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

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

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

TIMOPTIC-XE® est une présentation de maléate de timolol contenant un nouvel excipient. C'est une solution aqueuse stérile.

Chaque mL de TIMOPTIC-XE® à 0,25 % contient 2,5 mg de timolol (3,4 mg de maléate de timolol) et chaque mL de TIMOPTIC-XE® à 0,5 % contient 5,0 mg de timolol (6,8 mg de maléate de timolol).

Ingrédients non médicinaux : gomme gellane, mannitol, trométhamine et eau pour injection. Du bromure de benzododécinium à 0,012 % est ajouté comme conservateur.

La gomme gellane utilisée dans cette solution contient un hétéropolysaccharide anionique très purifié. En présence de cations, les solutions aqueuses de gomme gellane à faibles concentrations en polymères forment un gel clair transparent. La concentration du cation sodium dans les larmes est idéale pour provoquer la gélification de la substance instillée dans le sac lacrymal. TIMOPTIC-XE® se gélifie au contact du film lacrymal précornéen. L'excipient de TIMOPTIC-XE®, la gomme gellane, permet d'accroître la durée du contact du médicament avec l'œil.

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

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

Collyre TIMOPTIC-XE® avec gellane contenant 2,5 mg (0,25 %) de timolol par mL; présenté dans un distributeur de 5 mL, muni d'une étiquette de couleur bleu pâle sur le bouchon.

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

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

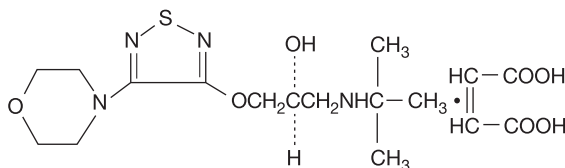
Dénomination commune : maléate de timolol

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

Formule moléculaire : C₁₃H₂₄N₄O₃S•C₄H₄O₄

Poids moléculaire : 432,49

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description : Le maléate de timolol est un inhibiteur des récepteurs bêta-adrénrgiques. 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.

ÉTUDES CLINIQUES

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

En règle générale, TIMOPTIC[®] a été bien toléré lorsqu'il a été administré à des patients glaucomateux qui portaient des verres de contact rigides. L'administration de TIMOPTIC[®] à des patients portant des verres de contact faits d'un matériau autre que le polyméthylméthacrylate n'a fait l'objet d'aucune étude jusqu'à maintenant.

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

Dans une étude clinique, le temps requis pour que 50 % du collyre avec gellane soit éliminé de l'œil a été de 30 minutes (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

TIMOPTIC[®] a été généralement bien toléré et a provoqué des effets indésirables moins nombreux et moins graves en comparaison de la pilocarpine ou de l'épinéphrine. TIMOPTIC-XE[®] a un profil d'innocuité générale semblable à celui de TIMOPTIC[®] et il est aussi bien toléré. On a rapporté moins de cas de bradycardie reliée à TIMOPTIC-XE[®] qu'à TIMOPTIC[®]. Dans trois études comparant TIMOPTIC-XE[®] à 0,5 %, administré une fois par jour, à TIMOPTIC[®] à 0,5 %, administré deux fois par jour, la réduction de la fréquence cardiaque moyenne a été moins importante avec TIMOPTIC-XE[®] qu'avec TIMOPTIC[®] (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Au moment de l'effet minimal (soit 24 heures après l'administration de TIMOPTIC-XE[®] et 12 heures après celle de TIMOPTIC[®]), la réduction moyenne a été de 0,8 battement/minute pour TIMOPTIC-XE[®] et de 3,6 battements/minute pour TIMOPTIC[®]. Deux heures après l'administration, la réduction moyenne de la fréquence cardiaque était comparable (3,8 battements/minute pour TIMOPTIC-XE[®] et 5 battements/minute pour TIMOPTIC[®]).

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

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

TIMOPTIC® (collyre au maléate de timolol, USP) réduit la pression intraoculaire élevée ou normale, qu'elle soit attribuable ou non au glaucome. Une pression intraoculaire élevée est un facteur de risque important dans la pathogénèse 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 se manifeste une ou deux heures après l'administration de TIMOPTIC® et deux à quatre heures après l'administration de TIMOPTIC-XE®. On a obtenu une réduction importante de la pression intraoculaire pendant une période pouvant atteindre 24 heures avec les teneurs à 0,25 % et à 0,5 % du collyre TIMOPTIC®, administré deux fois par jour, et du collyre TIMOPTIC-XE®, administré une fois par jour. Des examens répétés, échelonnés sur une période de trois ans, indiquent que la réduction de la pression intraoculaire grâce à TIMOPTIC® se maintient de façon satisfaisante.

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

À l'heure actuelle, le mécanisme exact par lequel le maléate de timolol abaisse la pression intraoculaire n'est pas clairement établi, bien qu'une étude au moyen de la fluorescéine ainsi que des études tonographiques semblent indiquer que son action se manifesterait principalement par la réduction de la formation de l'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; pour cette raison, les altérations de l'acuité visuelle causées par une augmentation de l'accommodation sont plutôt rares et on ne décèle 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 le maléate de timolol est substitué à un myotique, un examen de la réfraction peut se révéler nécessaire après la disparition des effets du myotique.

TOXICOLOGIE

Effets oculaires

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

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

Toxicité aiguë (DL₅₀)

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

(A) adulte; (JA) jeune adulte; (S) sevré; (N) nourrisson

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

La DL₅₀ de la gomme gellane est supérieure à 5 000 mg/kg chez les rats.

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

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

Des doses égales ou supérieures à 200 mg/kg/jour ont entraîné la mort de certains chiens. On a observé une néphrose tubulaire peu marquée et la présence de traces de cylindres hyalins dans les tubules rénaux (contournés et collecteurs) chez un des deux chiens recevant 100 mg/kg/jour et chez les deux chiens recevant 400 mg/kg/jour. De petits foyers de dégénérescence et de régénérescence tubulaires se sont développés dans les régions néphrotiques. On a constaté une dégénérescence tubulaire semblable, constituée de nombreux petits foyers dans la portion médullaire des deux reins, chez un des quatre chiens participant 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 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 de signes physiques attribuables au traitement. Cependant, on a constaté un petit foyer d'hyperplasie de l'épithélium transitoire dans le bassinet rénal d'un chien recevant 25 mg/kg/jour.

Études sur la carcinogénèse

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 par 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 allant jusqu'à 60 mg de timolol, 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.

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.

BIBLIOGRAPHIE

1. Berke SJ, Bellows AR, Shingleton BJ, Richter CU, Hutchinson BT. Chronic and recurrent choroidal detachment after glaucoma filtering surgery. *Ophthalmol* 1987;94(2):154-62.
2. Dinai Y, Sharir M, Navey (Floman) N, Halkin H. Bradycardia induced by interaction between quinidine and ophthalmic timolol. *Ann Intern Med* 1985;103(6):890-1.
3. Edeki TI, He H, Wood AJJ. Pharmacogenetic explanation for excessive β -blockade following timolol eye drops. *JAMA* 1995;274(20):1611-3.
4. Higginbotham EJ. Topical β -adrenergic antagonists and quinidine: A risky interaction. *Arch Ophthalmol* 1996;114(6):745-6.
5. Kaila R, Huupponen R, Karhuvaara S, Havula P, Scheinin M, Lisalo E, Salminen L. β -Blocking effects of timolol at low plasma concentrations. *Clin Pharmacol* 1991;49(1):53-8.
6. Katz IM, Hubbard WA, Getson AJ, Gould LA. Intraocular pressure decrease in normal volunteers following timolol ophthalmic solution. *Invest Ophthalmol* 1976;15(6):489-92.
7. Katz IM, Kulaga SF, Gould AL, Miller IM, Clineschmidt CM, Wittreich JM. Long-term tolerability and efficacy of timolol ophthalmic solution. *Glaucoma* 1987;9:84-8.
8. Mackie JA, Seal DV, Pescod JM. Beta-adrenergic receptor blocking drugs: tear lysozyme and immunological screening for adverse reaction. *Br J Ophthalmol* 1977;61:354-9.
9. Rozier A, Mazuel C, Grove J, Plazonnet B. GELRITE: A novel, ion-activated, in situ Gelling polymer for ophthalmic vehicles. Effect on bioavailability of timolol. *Intl J Pharmaceut* 1989;57:163-68.
10. Samples JR, Meyer SM. Use of ophthalmic medications in pregnant and nursing women. *Am J of Ophthalmol* 1988;106(5):616-23.
11. Toogood JH. Beta-blocker therapy and the risk of anaphylaxis. *Can Med Assoc J* 1987;136(9):929-33.
12. Vela MA, Campbell DG. Hypotony and ciliochoroidal detachment following pharmacologic aqueous suppressant therapy in previously filtered patients. *Ophthalmol* 1985;92(1):50-7.
13. Yablonski ME, Zimmerman TJ, Waltman SR, Becker B. A fluorophotometric study of the effect of topical timolol on aqueous humor dynamics. *Exp Eye Res* 1978;27:135-42.
14. Zimmerman TJ, Harbin R, Pett M, Kaufman HE. Timolol and facility of outflow. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1977;16(7):623-4.
15. Zimmerman TJ, Kaufman HE. Timolol a β -adrenergic blocking agent for the treatment of glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1977;95:601-4.
16. Zimmerman TJ, Kaufman HE. Timolol: A new drug for the treatment of Glaucoma? Symposium on Ocular Therapy 1977;10:69-76.
17. Zimmerman TJ, Kaufman HE. Timolol: Dose response and duration of action. *Arch Ophthalmol* 1977;95:605-7.
18. Zimmerman TJ. Timolol maleate - a new glaucoma medication? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1977;16(8):687-8.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

TIMOPTIC-XE®

Collyre au maléate de timolol avec gellane

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de TIMOPTIC-XE® et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements au sujet de TIMOPTIC-XE®. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament

TIMOPTIC-XE® est la marque déposée pour le collyre (solution ophtalmique) au maléate de timolol avec gellane. TIMOPTIC-XE® est un bêta-bloquant ophtalmique qui réduit la pression intraoculaire chez les personnes souffrant de maladies comme le glaucome ou l'hypertension oculaire. Ce médicament est offert uniquement sur ordonnance d'un médecin.

Important – Ce médicament est prescrit pour le traitement d'un problème de santé particulier et pour votre usage personnel seulement. **Ne pas le donner à d'autres personnes ni l'utiliser pour traiter d'autres affections.**

Les effets de ce médicament

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

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Ne pas utiliser TIMOPTIC-XE® :

- si vous êtes allergique à l'un de ses composants;
- si vous souffrez ou avez déjà souffert d'asthme;
- si vous présentez une maladie pulmonaire chronique obstructive;
- si vous souffrez d'une maladie ou d'un trouble cardiaques;
- si vous allaitez ou avez l'intention de le faire.

L'ingrédient médicinal

Maléate de timolol

Les ingrédients non médicinaux importants

Gomme gellane, mannitol, trométhamine et eau pour injection. Du bromure de benzododécinium est ajouté comme conservateur.

Les formes posologiques

Le collyre TIMOPTIC-XE® se présente sous forme de gouttes ophtalmiques stériles dont l'ingrédient actif est le timolol. La solution contient aussi un nouveau véhicule obtenu d'une substance naturelle qui permet à la goutte de former, au contact de l'œil, une couche de gel clair transparent.

Collyre TIMOPTIC-XE® avec gellane contenant 2,5 mg (0,25 %) de timolol par mL; présenté dans un distributeur de 5 mL, muni d'une étiquette de couleur bleu pâle sur le bouchon.

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Il est possible que ce médicament ne convienne pas à certaines personnes. Si vous croyez que **l'une** des situations suivantes s'applique à votre cas, faites-le savoir à votre médecin :

- 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 ou une maladie du cœur;
- vous êtes allergique à certains médicaments;
- TIMOPTIC-XE® contient du bromure de benzododécinium comme conservateur; si vous portez des verres de contact, consultez votre médecin ou votre pharmacien avant d'utiliser TIMOPTIC-XE®. On ne doit pas administrer ce médicament pendant que l'on porte des verres de contact (souples). Il faut retirer les verres de contact (souples) avant d'administrer ce médicament et attendre au moins 15 minutes avant de les replacer;
- vous avez eu des problèmes de la thyroïde;
- vous avez eu des troubles oculaires, tels qu'un décollement de la choroïde;
- vous avez ou avez eu des problèmes de circulation sanguine au cerveau;
- vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir;
- vous allaitez ou avez l'intention de le faire. Le timolol a été décelé dans le lait maternel humain. Parlez-en à votre médecin.

L'UTILISATION DE TIMOPTIC-XE® N'EST PAS RECOMMANDÉE CHEZ LES ENFANTS.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Votre médecin doit aussi savoir si vous prenez ou avez l'intention de prendre d'autres médicaments (y compris des gouttes pour les yeux), qu'ils soient obtenus sur ordonnance ou en vente libre. Ceci est particulièrement important si vous prenez des médicaments pour réduire la tension artérielle ou pour traiter une maladie cardiaque ou une dépression, par exemple si vous prenez des bêta-bloquants, comme l'aténolol, de l'épinéphrine, de la quinidine, des bloqueurs des canaux calciques ou des médicaments provoquant une perte en catécholamines, comme la réserpine.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

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

- Ne commencez pas à prendre d'autres médicaments sans en avoir d'abord discuté avec votre médecin ou votre pharmacien.
- Si vous croyez que vous faites une réaction allergique à TIMOPTIC-XE® (par exemple éruption cutanée ou démangeaisons), cessez de prendre le médicament et communiquez avec votre médecin le plus tôt possible.
- À l'apparition d'une irritation de l'œil ou de tout autre trouble oculaire nouveau, tels une rougeur des yeux ou un gonflement des paupières, communiquez immédiatement avec votre médecin.
- Si vous utilisez TIMOPTIC-XE® en même temps que d'autres gouttes ophtalmiques, vous devez espacer l'administration des deux médicaments d'au moins 10 minutes.
- Ne modifiez pas la posologie recommandée par votre médecin. Si vous devez cesser votre traitement, consultez votre médecin immédiatement.
- Évitez que l'embout du flacon distributeur ne soit en contact avec l'œil ou les structures annexes de l'œil, car la solution risque alors d'être contaminée par des bactéries responsables d'infections oculaires, ce qui pourrait entraîner des lésions oculaires graves et même une perte de la vision. Pour écarter tout risque de contamination du flacon distributeur, évitez que l'embout ne touche une surface quelconque.
- Communiquez immédiatement avec votre médecin si vous devez subir une chirurgie oculaire ou dès l'apparition d'un trouble oculaire (par exemple traumatisme, infection) non présent au début du traitement.
- Le contenu de ce flacon ne doit pas être utilisé sur une période de plus d'un mois après l'ouverture du flacon.

Dose habituelle chez l'adulte

Votre médecin établira la posologie et la durée appropriées de votre traitement.

La posologie habituelle est de une goutte administrée dans chaque œil atteint, une fois par jour.

Dose excessive

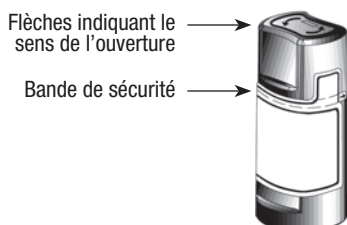
Communiquez immédiatement avec votre médecin en cas d'administration d'un trop grand nombre de gouttes dans l'œil ou d'ingestion du collyre.

Dose oubliée

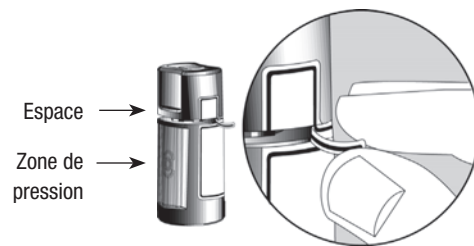
Il est important d'administrer TIMOPTIC-XE® tel que l'a prescrit votre médecin. Si vous oubliez une dose, administrez-la dès que vous vous apercevez de votre oubli. Cependant, s'il est presque temps d'administrer la dose suivante, omettez les gouttes oubliées et revenez à votre horaire habituel. Ne doublez pas la dose.

DIRECTIVES D'UTILISATION

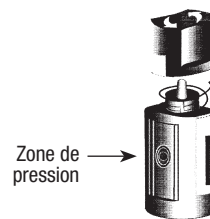
1. Avant d'administrer le médicament pour la première fois, assurez-vous que la bande de sécurité sur le devant du flacon n'est pas rompue. La présence d'un espace entre le bouchon et le flacon non entamé est normale.



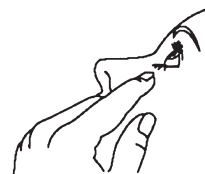
2. Tirez sur la bande de sécurité pour briser le sceau.



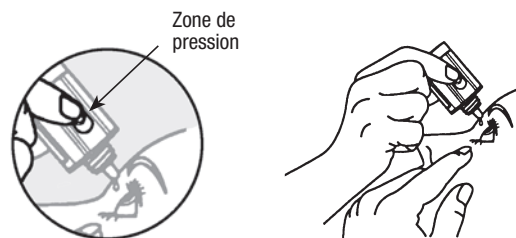
3. Inversez le flacon fermé et agitez-le UNE fois avant l'usage. (Il n'est pas nécessaire d'agiter le flacon plus d'une fois.)
4. Pour ouvrir le flacon, dévissez le bouchon dans le sens des flèches illustrées sur le dessus du bouchon. La première fois que vous ouvrirez le flacon, ne tirez pas directement le bouchon vers le haut sans le tourner, car cela empêcherait le flacon distributeur de fonctionner normalement.



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



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



ÉVITEZ QUE L'EMBOUT DU FLACON DISTRIBUTEUR NE TOUCHE L'ŒIL OU LA PAUPIÈRE.

Les médicaments ophtalmiques utilisés de façon inadéquate risquent d'être contaminés par des bactéries couramment responsables d'infections oculaires. L'utilisation d'un médicament ophtalmique contaminé peut provoquer des lésions oculaires graves et une perte consécutive de la vision. Si vous croyez que votre médicament pourrait être contaminé ou si vous présentez

une infection oculaire, communiquez avec votre médecin immédiatement pour savoir si vous devez cesser d'utiliser ce flacon de médicament.

7. Si vous avez de la difficulté à faire sortir les gouttes de médicament après avoir ouvert le flacon pour la première fois, remplacez le bouchon sur le flacon et revissez-le (NE SERREZ PAS TROP); puis, enlevez le bouchon de nouveau en le tournant dans le sens des flèches indiquées sur le dessus du bouchon.
8. Répétez les étapes 5 et 6 pour l'autre œil, si telle est la prescription du médecin.
9. Revissez le bouchon jusqu'à ce qu'il soit en contact étroit avec le flacon. Le flacon est bien fermé lorsque la flèche de gauche sur le bouchon est alignée avec la flèche de gauche sur l'étiquette du flacon. Ne serrez pas trop car cela pourrait endommager le flacon et le bouchon.
10. L'embout du flacon distributeur est conçu pour délivrer une seule goutte à la fois; par conséquent, il ne faut PAS agrandir l'orifice de l'embout.
11. Lorsque toutes les doses auront été administrées, il restera un peu de médicament dans le flacon distributeur. Ceci est normal, puisque le flacon contient une quantité additionnelle de TIMOPTIC-XE®. Ne vous inquiétez pas, vous avez reçu la quantité exacte de TIMOPTIC-XE® prescrite par votre médecin. N'essayez pas de retirer l'excès de médicament du flacon distributeur.
12. Avertissez votre médecin si vous portez des verres de contact. Selon le type de verres de contact, il pourrait vous recommander d'attendre au moins 15 minutes après l'administration de TIMOPTIC-XE® avant de les remplacer dans l'œil.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

- Tout médicament peut provoquer des réactions indésirables ou inattendues, appelées effets secondaires. Vous ne présenterez pas nécessairement les effets secondaires mentionnés, mais si certaines réactions se manifestent, vous devrez peut-être consulter un médecin.
- Vous pouvez présenter des symptômes oculaires, tels une démangeaison, une sensation de brûlure, des picotements, une sécheresse des yeux, une rougeur des yeux, une sensation de corps étranger dans l'œil ou des troubles visuels, telle une vision double.
- D'autres effets secondaires peuvent survenir, quoique rarement, et certains d'entre eux peuvent être graves. L'essoufflement fait partie de ces effets possibles.
- On a rapporté, quoique rarement, que le timolol augmentait la faiblesse musculaire chez certains patients présentant des symptômes de myasthénie grave.
- Votre médecin et votre pharmacien ont une liste complète des effets secondaires qui peuvent survenir avec l'utilisation de ce médicament. Avertissez sans délai votre médecin ou votre pharmacien de tout symptôme inhabituel.
- Votre vision peut être brouillée durant une période de 30 secondes à 5 minutes immédiatement après l'administration de TIMOPTIC-XE®. Attendez qu'elle redevienne normale avant de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, COMMENT ILS SE MANIFESTENT ET CE QU'IL FAUT FAIRE

Symptômes /effets		Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
		Cas graves seulement	Tous les cas	
Peu fréquents	Battements cardiaques lents			✓
Rares	Effets cardiaques tels que battements cardiaques irréguliers, bloc cardiaque et tension artérielle basse			✓
	Réactions allergiques se manifestant par des symptômes tels que enflure de la bouche et de la gorge, essoufflement, urticaire, démangeaisons intenses et éruption cutanée			✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des effets secondaires inattendus lors du traitement avec TIMOPTIC-XE®.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver ce produit à une température entre 15°C et 25°C. Protéger de la lumière et du gel.

Ne pas utiliser le médicament après la date limite d'utilisation indiquée sur le flacon.

GARDEZ TOUS LES MÉDICAMENTS HORS DE LA PORTÉE DES ENFANTS.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUÇONNÉS

Santé Canada recueille les renseignements concernant les effets secondaires graves et inattendus associés aux médicaments afin d'en assurer l'innocuité. Si vous croyez présenter un effet secondaire grave ou inattendu associé à ce médicament, vous pouvez en faire part à Santé Canada :

par téléphone (numéro sans frais) : 1-866-234-2345

par télécopieur (numéro sans frais) : 1-866-678-6789

par courriel : cadmp@hc-sc.gc.ca

par courrier :

Centre national des EI
Division de l'information sur l'innocuité
et l'efficacité des produits de santé
commercialisés
Direction des produits de
santé commercialisés
Pré Tunney, IA 0701C
Ottawa ON K1A 0K9

ou à Merck Frosst Canada Ltée :

par téléphone (numéro sans frais) : 1-800-567-2594

par télécopieur (numéro sans frais) : 1-877-428-8675

par courrier :

Merck Frosst Canada Ltée
C.P. 1005
Pointe-Claire – Dorval QC H9R 4P8

REMARQUE : Avant d'aviser Santé Canada ou Merck Frosst, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez vous procurer ce document et la monographie complète du produit préparée pour les professionnels de la santé, à l'adresse :

<http://www.merckfrosst.com>

ou en communiquant avec Merck Frosst Canada Ltée au 1-800-567-2594.

Ce dépliant a été rédigé par Merck Frosst Canada Ltée.

Dernière révision : le 16 mars 2007

www.merckfrosst.com



MERCK FROSST CANADA LTÉE
KIRKLAND, QUÉBEC, CANADA

