

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

TIMOLOL

Maléate de timolol en comprimés, USP

Comprimés à 5 mg, 10 mg et 20 mg

Antihypertenseur et antiangineux

**AA Pharma Inc.
1165 Creditstone Road, Unit 1
Vaughan (Ontario)
L4K 4N7**

DATE DE RÉVISION :

6 octobre 2020

Numéro de contrôle : 212835

NOM DU MÉDICAMENT

TIMOLOL

(maléate de timolol USP)

Comprimés à 5, 10 et 20 mg

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Antihypertenseur et antiangineux

MODE D'ACTION

TIMOLOL (maléate de timolol) est un bêtabloquant.

Le mécanisme derrière l'effet antihypertensif des bêtabloquants n'a pas été établi. Parmi les facteurs pouvant intervenir dans ce processus, on compte :

- (i) un antagonisme de compétition sur la tachycardie provoquée par les catécholamines au niveau des récepteurs bêta du cœur, ce qui diminue le débit cardiaque;
- (ii) l'inhibition de la production de rénine par le rein;
- (iii) l'inhibition des centres vasomoteurs.

Le mode d'action antiangineux du maléate de timolol est également incertain. Un facteur important peut être la réduction des besoins en oxygène du cœur par blocage de l'élévation induite par les catécholamines de la fréquence cardiaque, de la tension artérielle systolique, ainsi que de la vitesse et de l'ampleur des contractions myocardique. En revanche, il peut accroître les besoins en oxygène en augmentant la longueur des fibres de la paroi ventriculaire gauche, la tension en fin de diastole et la période d'éjection systolique. Lorsque l'effet physiologique net est bénéfique chez un patient angineux, il se manifeste à l'effort ou en présence de stress en retardant l'apparition de la douleur et en diminuant la fréquence et la gravité des crises angineuses. Par conséquent, le timolol peut augmenter la tolérance à l'effort des patients et leur capacité à faire de l'exercice. Dans une étude multicentrique, les deux tiers des patients traités par le maléate de timolol ont tiré des bienfaits dans une certaine mesure.

Le timolol s'est révélé efficace en prophylaxie comme mesure de prévention secondaire chez les patients présentant une cardiopathie ischémique qui ont survécu à la phase aiguë d'un infarctus du myocarde. Le mécanisme sous-jacent de l'effet protecteur du timolol n'a pas encore été établi.

Biodisponibilité

Comprimé TIMOLOL à 10 mg

On a comparé la biodisponibilité d'une dose orale unique de TIMOLOL à 10 mg à celle de Blocadren à 10 mg auprès de volontaires humains en bonne santé. Les résultats suivants ont été obtenus :

Paramètre	Blocadren* à 10 mg	TIMOLOL* à 10 mg	Différence en pourcentage
ASC(0-24) (ng h/mL)	123,5	124,9	+1,1
C _{max} (ng/mL)	24,08	26,42	+9,7
T _{max} (h)	1,6	1,5	-6,6
T _{1/2} (h)	3,4	3,2	-5,9

*Comprimé de maléate de timolol à 10 mg

INDICATIONS

TIMOLOL (maléate de timolol) est indiqué dans les cas suivants :

- Patients atteints d'hypertension légère ou modérée. Le maléate de timolol est habituellement utilisé en association avec d'autres médicaments, particulièrement avec un diurétique thiazidique. Il peut toutefois être administré seul comme traitement initial chez les patients qui, de l'avis du médecin, doivent d'abord prendre un bêtabloquant plutôt qu'un diurétique. L'association de maléate de timolol à un diurétique ou à un vasodilatateur périphérique s'est révélée compatible et généralement plus efficace que le timolol seul. L'expérience limitée dans l'emploi du timolol avec d'autres antihypertenseurs n'a pas permis de conclure à une incompatibilité. TIMOLOL n'est pas indiqué pour le traitement d'urgence des crises hypertensives.
- Angine de poitrine causée par une cardiopathie ischémique.
- Patients qui ont survécu à la phase aiguë d'un infarctus du myocarde, et qui sont cliniquement stables, pour réduire la mortalité cardiovasculaire et le risque d'un nouvel infarctus du myocarde. Dans le cadre de l'étude qui a révélé ces bienfaits, le traitement par le timolol a été instauré entre 7 et 28 jours après la phase aiguë. Il n'existe pas de données démontrant les effets d'une instauration plus tardive.
- Traitement prophylactique de la migraine. TIMOLOL n'est pas indiqué pour le traitement des crises de migraine aiguë.

CONTRE-INDICATIONS

Insuffisance cardiaque congestive (voir MISES EN GARDE)

Insuffisance ventriculaire droite consécutive à une hypertension pulmonaire

Cardiomégalie importante

Bradycardie sinusale

Bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou du troisième degré

Choc cardiogénique

Rhinite allergique, bronchospasme (ce qui inclut l'asthme bronchique) ou maladie pulmonaire obstructive chronique grave (voir PRÉCAUTIONS)

Utilisation d'anesthésiques qui provoquent une dépression myocardique (p. ex. l'éther)
Hypersensibilité au maléate de timolol

MISES EN GARDE

Insuffisance cardiaque : Il faut être particulièrement prudent lorsqu'on administre TIMOLOL (maléate de timolol) à des patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque. La stimulation sympathique est un élément vital pour le maintien de la fonction circulatoire dans l'insuffisance cardiaque congestive, et l'inhibition engendrée par un bêtabloquant comporte toujours le risque de réduire davantage la contractilité du myocarde, augmentant ainsi la possibilité d'apparition d'une insuffisance cardiaque.

Chez les patients sans antécédents d'insuffisance cardiaque, la dépression continue du myocarde pendant un certain temps peut parfois mener à l'insuffisance cardiaque. De rares cas ont été observés chez les patients recevant le timolol.

Par conséquent, au premier signe ou symptôme d'insuffisance cardiaque imminente au cours du traitement par TIMOLOL, on procédera à une digitalisation complète et/ou on ajoutera un diurétique supplémentaire tout en surveillant attentivement la réaction du patient. Le timolol agit de façon sélective sans bloquer l'action inotrope de la digitaline sur le muscle cardiaque. Cependant, l'action inotrope positive de la digitaline peut être réduite par l'action inotrope négative de TENORMIN si les deux médicaments sont administrés en concomitance. Cependant, l'action inotrope positive de la digitaline peut être réduite par l'action inotrope négative du maléate de timolol si les deux médicaments sont administrés en concomitance. Les effets dépressifs du timolol et de la digitaline sur la conduction auriculo-ventriculaire (A-V) s'additionnent. Si l'insuffisance cardiaque persiste, il faut immédiatement cesser le traitement par TIMOLOL (voir ci-dessous).

Cessation brusque du traitement par TIMOLOL

Les patients atteints de cardiopathie ischémique doivent être mis en garde contre toute cessation brusque du traitement par TIMOLOL. On a rapporté des infarctus du myocarde, des arythmies ventriculaires et des décès soudains chez des patients atteints de cardiopathie ischémique après cessation brusque du traitement par des bêtabloquants, avec ou sans exacerbation préalable de l'angine de poitrine. Par conséquent, lorsqu'on décide de mettre fin au traitement par TIMOLOL chez les patients atteints d'angine de poitrine ou ayant subi un infarctus du myocarde, il faut diminuer la dose progressivement sur une période d'environ deux semaines (tout en maintenant la même fréquence d'administration) et suivre ces patients de près. Chez les patients atteints d'angine de poitrine, si on constate une nette aggravation ou s'il se produit une insuffisance coronarienne aiguë, on recommande de reprendre rapidement le traitement par TIMOLOL, tout au moins pour quelque temps.

Puisque la cardiopathie ischémique peut passer inaperçue, les conseils précédents doivent être

suis chez les patients qui présentent un risque de cardiopathie ischémique asymptomatique.

On a rapporté diverses éruptions cutanées et de la sécheresse des conjonctives attribuables à l'administration de bêtabloquants, dont le maléate de timolol. Un syndrome grave (le syndrome oculomucocutané), dont les symptômes comprennent une conjonctivite sèche, des éruptions psoriasiformes, des otites et des sérosités sclérosantes, s'est produit pendant un traitement prolongé par un bêtabloquant particulier. On n'a pas observé ce syndrome avec le timolol. Néanmoins, les médecins doivent être à l'affût de l'apparition possible de telles réactions et doivent mettre fin au traitement si elles se produisent.

Par suite de l'administration de TIMOLOL, une bradycardie sinusale grave attribuable à une activité vagale non entravée peut survenir. En pareil cas, on doit envisager le recours à l'atropine par voie intraveineuse et, s'il n'y a pas d'amélioration, à l'isoprotérénol par voie intraveineuse.

Chez les patients atteints de thyrotoxicose, le maléate de timolol peut donner une fausse impression d'amélioration en atténuant les manifestations périphériques d'une hyperthyroïdie sans améliorer la fonction thyroïdienne. On doit envisager particulièrement le risque que le maléate de timolol aggrave une insuffisance cardiaque congestive. Le maléate de timolol ne fausse pas les résultats des épreuves de la fonction thyroïdienne. Les patients chez qui on soupçonne une thyrotoxicose doivent être pris en charge avec soin pour éviter l'arrêt brusque du traitement par des bêtabloquants, qui pourrait entraîner une crise thyrotoxisque.

PRÉCAUTIONS

On doit administrer TIMOLOL (maléate de timolol) avec circonspection chez les personnes sujettes aux bronchospasmes d'origine non allergique (p. ex. bronchite chronique, emphysème) puisqu'il est susceptible d'empêcher la bronchodilatation consécutive à la stimulation des récepteurs bêta-adrénergiques par les catécholamines endogènes et exogènes.

Le traitement des réactions allergiques peut être plus difficile chez les patients sous bêtabloquants. En effet, la réaction peut être plus grave, en raison des effets pharmacologiques des bêtabloquants et des problèmes liés aux changements liquidiens. L'adrénaline doit être administrée avec prudence puisqu'elle peut ne pas avoir ses effets habituels dans le traitement de l'anaphylaxie. D'un côté, des doses plus élevées d'adrénaline peuvent être nécessaires pour renverser le bronchospasme, mais, d'un autre côté, ces doses peuvent être associées à une stimulation alpha-adrénergique excessive entraînant une hypertension, une bradycardie réflexe, un bloc cardiaque et une aggravation possible du bronchospasme. Les solutions de rechange aux fortes doses d'adrénaline comprennent un traitement de soutien vigoureux (p. ex. l'administration de liquides) et l'utilisation de bêta-agonistes tels que le salbutamol ou l'isoprotérénol par voie parentérale pour renverser le bronchospasme, ainsi que de la noradrénaline par voie parentérale pour renverser l'hypotension.

TIMOLOL doit être administré avec prudence aux patients sujets à l'hypoglycémie spontanée ou atteints de diabète (surtout de diabète instable) qui reçoivent de l'insuline ou des hypoglycémisants oraux. Les bêtabloquants peuvent masquer les signes et symptômes avant-coureurs de l'hypoglycémie aiguë.

La posologie de TIMOLOL doit être ajustée individuellement lorsque le médicament est

administré en concomitance avec d'autres antihypertenseurs (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Il faut suivre de très près les patients qui prennent des médicaments réduisant le taux de catécholamines, comme la réserpine ou la guanéthidine, en concomitance avec TIMOLOL. Le blocage additionnel des catécholamines par cet agent peut entraîner une réduction excessive du tonus sympathique au repos.

Des épreuves de laboratoire doivent être réalisées périodiquement et une attention particulière s'impose chez les patients qui présentent une insuffisance rénale ou hépatique. Puisque le timolol est excrété principalement par les reins, une réduction de la dose pourrait être nécessaire en présence d'une insuffisance rénale. Une hypotension prononcée a été observée chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave qui subissent une hémodialyse rénale après l'administration de 20 mg de timolol par voie orale.

Utilisation chez des patients subissant une intervention chirurgicale urgente ou non urgente

Le cas des patients angineux traités par des bêtabloquants et soumis à une intervention chirurgicale urgente ou non porte à la controverse puisque le blocage des récepteurs bêta-adrénergiques gêne la faculté du cœur de répondre à la stimulation réflexe transmise par voie adrénergique. Par contre, l'arrêt brusque du traitement par TIMOLOL peut entraîner de graves complications (voir MISES EN GARDE). Un certain nombre de patients traités par des bêtabloquants ont présenté une hypotension grave et prolongée en cours d'anesthésie. On a aussi parfois noté une difficulté à rétablir et à maintenir les battements cardiaques.

Pour ces raisons, on doit interrompre graduellement le traitement par TIMOLOL chez les patients angineux qui subissent une intervention chirurgicale non urgente, selon les recommandations formulées dans le paragraphe « Cessation brusque du traitement » (voir MISES EN GARDE). D'après les données disponibles, tous les effets cliniques et physiologiques des bêtabloquants disparaissent dans les 48 heures suivant l'interruption du traitement.

En cas d'intervention chirurgicale urgente, le timolol étant un inhibiteur compétitif des agonistes des récepteurs bêta-adrénergiques, ses effets peuvent être renversés, au besoin, par des doses suffisantes de ce genre d'agonistes, comme l'isoprotérénol ou le levartérénol.

Utilisation pendant la grossesse

Puisque TIMOLOL n'a pas été étudié chez la femme enceinte, le médicament ne doit pas être administré dans cette population. Lorsqu'un médicament est utilisé chez des femmes en âge de procréer, il faut soupeser les avantages attendus pour la mère et les risques possibles pour le fœtus.

Femmes qui allaitent

Le maléate de timolol est excrété dans le lait maternel. Si le traitement s'avérait essentiel, il faudrait interrompre l'allaitement.

Utilisation chez les enfants

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Appareil cardiovasculaire

Insuffisance cardiaque congestive (3 à 4 % des patients) (voir MISES EN GARDE). Effets secondaires de la diminution du débit cardiaque (environ 4 % des patients), entre autres : syncope, vertiges, sensation ébrieuse, hypotension orthostatique, diminution de la perfusion rénale

Bradycardie grave (environ 1 % des patients)

Réactions moins fréquentes :

Allongement de l'intervalle P-R

Bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou du troisième degré

Arrêt sinusal (en présence d'une dysfonction du nœud sino-auriculaire)

Froides des extrémités

Phénomène de Raynaud

Claudication ou paresthésie

Hypotension

Appareil respiratoire

Dyspnée (environ 10 % des patients)

Bronchospasme (environ 1 % des patients)

Laryngospasme (rare)

Système nerveux central

Réactions les plus fréquentes :

Céphalées

Réactions moins fréquentes :

Sensation ébrieuse

Somnolence

Anxiété

Vertiges

Acouphène

Étourdissements

Faiblesse

Insomnie

Sédation

Dépression mentale

Réactions rares :

Rêves d'apparence réelle

Réactions allergiques/dermatologiques (voir MISES EN GARDE)

Éruptions cutanées occasionnelles (dont un cas d'éruption psoriasiforme signalé à ce jour) et prurit

Réactions plus rares : dermatite exfoliatrice

Appareil digestif

Vomissements (environ 4 % des patients)

Diarrhée (environ 5 % des patients)

Réactions moins fréquentes :

Constipation

Malaises épigastriques

Nausées

Yeux

Sécheresse oculaire

Résultats d'épreuves de laboratoire clinique

Hausse des taux d'AUS et d'ALT chez certains patients

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Les symptômes les plus fréquents du surdosage comprennent la bradycardie, l'hypotension, le bronchospasme et l'insuffisance cardiaque aiguë.

Dans tous les cas de surdosage, il faut interrompre l'administration de TIMOLOL et observer le patient de près. On suggère également d'adopter les mesures thérapeutiques suivantes :

TRAITEMENT

Lavage gastrique

Bradycardie

Administer du sulfate d'atropine par voie intraveineuse à raison de 0,25 à 2 mg pour provoquer un blocage vagal. Si la bradycardie persiste, administrer avec prudence du chlorhydrate d'isoprotérénol par voie intraveineuse. Pour les cas réfractaires, il faut envisager l'implantation d'un stimulateur cardiaque.

Bloc cardiaque (deuxième degré ou complet)

Isoprotérénol ou stimulateur cardiaque intraveineux.

Insuffisance cardiaque aiguë

On recommande de commencer immédiatement le traitement habituel à base de digitaline, de diurétiques et d'oxygène. Dans les cas réfractaires, l'administration d'aminophylline par voie intraveineuse est recommandée. Ce traitement peut être suivi par l'administration de chlorhydrate de glucagon, qui s'est révélé bénéfique.

Hypotension

Administer un vasopresseur sympathomimétique comme le levartérénol ou l'adrénaline. (Voir la mise en garde concernant l'utilisation d'adrénaline.) Pour les cas réfractaires, l'administration de chlorhydrate de glucagon se serait révélée bénéfique.

Bronchospasme

Administer du chlorhydrate d'isoprotérénol. Un traitement additionnel par l'aminophylline peut être envisagé.

Hypoglycémie

Glucose par voie intraveineuse et/ou glucagon par voie intramusculaire.

Dans une étude *in vitro* menée auprès de patients en hémodialyse, le timolol marqué au C¹⁴ ajouté au plasma humain ou au sang entier a été facilement éliminé par la dialyse. Toutefois, une étude a montré que le timolol n'est pas éliminé par la dialyse chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Il faut se rappeler que le maléate de timolol est un antagoniste compétitif de l'isoprotérénol. On peut donc s'attendre à ce que de fortes doses d'isoprotérénol neutralisent un grand nombre des effets causés par des doses excessives de TIMOLOL. Cependant, les complications liées aux doses excessives d'isoprotérénol, comme la tachycardie, les céphalées, les rougeurs de la peau, les arythmies, les nausées, la faiblesse, les tremblements et la transpiration, ne doivent pas être négligées.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

HYPERTENSION

TIMOLOL (maléate de timolol) est habituellement administré en association avec d'autres antihypertenseurs, notamment un diurétique thiazidique, mais il peut être administré seul (voir INDICATIONS).

La dose de TIMOLOL doit être adaptée aux besoins particuliers de chaque patient. On recommande de suivre les directives suivantes :

Lorsque TIMOLOL est administré à des patients qui reçoivent déjà d'autres antihypertenseurs, la dose initiale doit être de 5 à 10 mg deux fois par jour. Si on n'obtient pas une réponse satisfaisante après une ou deux semaines, on peut augmenter la dose par paliers de 5 mg deux fois par jour, à intervalles de deux semaines. Il ne faut pas dépasser la dose quotidienne de 60 mg.

Lorsque TIMOLOL est administré seul, la dose initiale doit être de 10 mg deux fois par jour. Cette dose peut être augmentée au besoin, en suivant le schéma décrit ci-dessus.

Chez les patients qui obtiennent une maîtrise adéquate à des doses quotidiennes de 20 mg ou moins, on recommande d'administrer la dose totale le matin puisque des études démontrent que ce schéma posologique produit une réponse adéquate.

ANGINE DE POITRINE

La dose recommandée de TIMOLOL est de 15 mg à 45 mg par jour. La majorité des patients répondent à une dose quotidienne de 35 mg à 45 mg. Le traitement doit être amorcé à une dose de 5 mg deux ou trois fois par jour. Selon la réponse, des augmentations de la dose pourraient être nécessaires. La première augmentation ne doit pas dépasser 10 mg par jour en doses fractionnées. Les augmentations subséquentes ne doivent pas dépasser 15 mg par jour en doses fractionnées. La dose quotidienne totale ne doit pas dépasser 45 mg. Un intervalle d'au moins trois jours doit s'écouler entre les augmentations de la dose.

Après la période d'ajustement posologique, le traitement d'entretien pourra être poursuivi à raison de deux prises quotidiennes chez certains patients.

PRÉVENTION DE LA CARDIOPATHIE ISCHÉMIQUE

Pour la prévention à long terme chez les patients qui ont survécu à la phase aiguë d'un infarctus du myocarde, la dose d'entretien est de 10 mg deux fois par jour. La dose initiale doit être de 5 mg deux fois par jour et le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite. Si aucun effet indésirable ne survient, la dose doit être augmentée après deux jours à 10 mg deux fois par jour. Dans le cadre des études évaluant le timolol après un infarctus du myocarde, le traitement a été instauré entre 7 et 28 jours après la phase aiguë.

MIGRAINE

La posologie doit être adaptée aux besoins de chaque patient. La dose recommandée pour la prévention des migraines est de 10 mg deux fois par jour. La dose peut varier entre 10 et 30 mg par jour. Si on n'obtient pas de réponse satisfaisante après 6 à 8 semaines à la dose maximale, il faut cesser le traitement par TIMOLOL.

PRÉSENTATION

Chaque comprimé blanc, rond, plat et à bord biseauté, portant une rainure et l'inscription « T5 » d'un côté et aucune inscription de l'autre, contient 5 mg de maléate de timolol. Offert en bouteilles de 100 comprimés.

Chaque comprimé bleu clair, rond, plat et à bord biseauté, portant une rainure et l'inscription « T10 » d'un côté et aucune inscription de l'autre, contient 10 mg de maléate de timolol. Offert en bouteilles de 100 comprimés.

Chaque comprimé bleu clair, biconvexe et en forme de capsule, portant une rainure et l'inscription « T20 » d'un côté et uni de l'autre côté, contient 20 mg de maléate de timolol. Offert en bouteilles de 100 comprimés.

Composition

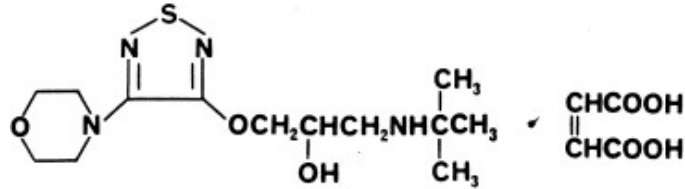
En plus de l'ingrédient médicinal (maléate de timolol), chaque comprimé contient les ingrédients non médicinaux suivants : monohydrate de lactose, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique et stéarate de magnésium. Les comprimés de 10 mg et de 20 mg contiennent également de la laque d'aluminium FCF bleu vif à 12 % et de la laque d'aluminium bleu n° 2 contenant de l'indigotine à 12-14 %.

Entreposage et stabilité

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

CHIMIE

Maléate de timolol



Formule moléculaire : $C_{13}H_{24}N_4O_3 \cdot C_4H_4O_4$

Masse moléculaire : 432,50

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

Description : Le maléate de timolol est une substance cristalline blanche, qui fond en se décomposant à une température d'environ 198 à 199 °C. Il est soluble dans l'eau, l'éthanol et le méthanol. Il est légèrement soluble dans le chloroforme, très légèrement soluble dans le cyclohexane et pratiquement insoluble dans l'isooctane. Le maléate de timolol est stable dans les acides et les bases à un pH de jusqu'à 12, mais est instable dans une base forte (pH de 12). La substance solide est stable lorsqu'elle est exposée à l'air à une température de 105 °C pendant au moins un mois.

PHARMACOLOGIE

PHARMACOCINÉTIQUE

Dans les études chez les animaux, le timolol a été rapidement absorbé, métabolisé et efficacement excrété. La récupération urinaire et fécale était essentiellement identique après l'administration de timolol marqué au C¹⁴ par voie orale et par voie intraveineuse, ce qui suggère une absorption complète après l'administration par voie orale. Les concentrations les plus élevées ont été observées dans l'intestin grêle, les reins et le foie.

Chez l'humain, le maléate de timolol est rapidement absorbé après l'ingestion. Des concentrations plasmatiques de timolol sont détectables une demi-heure après l'administration et persistent pendant 8 à 12 heures. Les concentrations plasmatiques maximales sont généralement atteintes en une à deux heures. La demi-vie plasmatique du médicament est d'environ 3 à 4 heures. Le timolol et ses métabolites sont principalement excrétés par les reins. Les concentrations plasmatiques après administration orale sont d'environ la moitié de celles observées après l'administration par voie intraveineuse, ce qui indique un métabolisme de premier passage de 50 %. Chez l'humain, le médicament a été largement métabolisé, les

principaux métabolites étant le 1-tert-butylamino-(4-(N-2-hydroxyéthylglycolamido)-1, 2, 5-thiadiazol-3-yloxy)-2-propanol (30 %), un dérivé de l'éthanolamine (10 %) et un métabolite de l'acide lactique (10 %). Environ 20 % d'une dose de 0,1 mg/kg administrée par voie orale a été excrétée sous forme inchangée dans l'urine.

L'excrétion est assurée principalement par les reins, alors que 68 % du médicament se retrouve dans l'urine après 24 heures. Environ 5 % de la dose a été éliminée dans les fèces.

Une dose de 7,3 mg/kg de timolol marqué au C¹⁴ administrée à des rates gravides (au jour 19 de la gestation) a produit un rapport plasma:liquide amniotique d'environ 10:1 (1,5 par rapport à 0,17 ug/mL, respectivement). La concentration moyenne dans le placenta et le fœtus complet était de 0,13 et 0,31 ug/g, respectivement. Lorsqu'une dose similaire a été administrée à des rates qui allaitaient, le timolol a été excrété dans le lait à une concentration de 1,79 ug/mL (concentration plasmatique de 1,45 ug/mL).

Des études à dose unique et à doses multiples sur la distribution du médicament ont été menées chez les animaux pour étudier le passage du timolol à travers la barrière hémato-encéphalique. Après quatre jours d'administration consécutifs chez des rats, les métabolites du timolol dans le cerveau ne présentaient qu'une légère augmentation. Chez le chien, les concentrations dans le liquide céphalorachidien s'élevaient à environ un tiers des concentrations plasmatiques simultanées.

EFFETS SUR LE SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE

Chez le chien anesthésié, le timolol à raison de 10 ou 40 ug/kg par voie i.v. a produit une réduction significative du débit cardiaque et a augmenté la résistance vasculaire périphérique calculée sans exercer d'effet significatif sur le débit systolique. L'administration préalable d'un agent de blocage ganglionnaire a éliminé cet effet, ce qui semble indiquer que la réduction du débit cardiaque était attribuable à une diminution du contrôle sympathique de la fonction cardiaque plutôt qu'à un effet dépresseur myocardique direct.

Lorsqu'il a été administré par voie intraveineuse chez les animaux, le timolol s'est révélé efficace pour contrer les effets vasodépresseurs et cardiaques (inotropes, chronotropes ou les deux) de l'isoprotérénol administré par voie intraveineuse et la stimulation des accélérateurs cardiaques (catécholamines endogènes).

Chez l'humain, une dose unique de 5 mg par voie orale a contré les effets chronotropes et inotropes de l'isoprotérénol administré par voie exogène. De même, on a observé une réduction de la tachycardie réflexe sympathique induite par l'inhalation de nitrite de pentyle et de la tachycardie survenant après l'expiration forcée dans la manœuvre de Valsalva.

Moins d'une demi-heure après l'administration, cette dose a entraîné une réduction d'environ 20 % de la fréquence cardiaque en position assise et debout. L'effet maximal a été observé après 45 à 90 minutes et la récupération était incomplète après 6 heures. Le maléate de timolol administré par voie intraveineuse a également entraîné une diminution proportionnelle à la dose de la tachycardie à l'effort chez des volontaires en bonne santé. La baisse maximale après l'administration d'une dose de 1,0 mg était de 11 %. Une dose de 0,25 mg était efficace pour réduire l'augmentation du débit sanguin dans l'avant-bras produite par une perfusion intraveineuse d'isoprotérénol.

Dans les études chez les animaux, le timolol s'est révélé efficace pour inhiber les arythmies induites par les hydrocarbures et l'adrénaline chez le chien, ainsi que pour maîtriser les arythmies ventriculaires induites par l'administration d'un agent sclérosant (tetrafluorohexachlorobutane) par voie intracoronaire. Le timolol n'a pas été efficace pour réduire les arythmies ventriculaires chez les chiens ayant subi une ligature des artères coronaires et n'a pas modifié le profil des arythmies ou la dose létale d'ouabaïne administrée par voie intraveineuse.

L'absence d'effet sur les arythmies induites par l'ouabaïne, combinée à l'absence d'activité anesthésique locale (comme l'illustre l'incapacité à induire une activité anesthésique locale chez les souris à la concentration la plus élevée possible [65 mg/mL]) laisse croire que le timolol n'exerce aucune activité stabilisatrice de la membrane (semblable à celle de la quinidine).

Chez le chien, des doses considérablement supérieures à celles nécessaires pour produire un blocage des récepteurs bêta-adrénergiques n'a pas exercé d'activité sympathomimétique dans l'appareil cardiovasculaire du chien anesthésié. De même, des perfusions intraveineuses à des doses suffisantes pour oblitérer complètement les effets cardio-accélérateurs de l'isoprotérénol n'ont pas entraîné de stimulation myocardique chez les chats traités par la réserpine.

Lorsqu'il a été administré par voie intraveineuse à des lapins, le timolol a entraîné une dépression significative de l'activité de la rénine plasmatique (49 % du taux normal). Un lien significatif a été établi entre la baisse de la tension artérielle moyenne et les variations de l'activité de la rénine plasmatique. Le maléate de timolol a également contré la libération de rénine induite par l'isoprotérénol.

Chez l'humain, des doses orales quotidiennes de 10 à 45 mg ont produit une réduction significative des valeurs basales de la rénine plasmatique chez les patients hypertendus, mais pas chez les sujets normaux.

EFFETS SUR LA FONCTION RESPIRATOIRE

Chez le chien anesthésié, les effets bronchodilatateurs de l'isoprotérénol au cours de la bronchoconstriction induite par l'histamine ont été réduits ou éliminés par le timolol. Cet effet a été observé à la même dose à laquelle le médicament a contré les effets cardiaques de l'isoprotérénol.

Chez 12 volontaires en bonne santé, une dose unique de 10 mg par voie orale a entraîné une réduction modeste (1,8 %), mais statistiquement significative du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS). Cette diminution du VEMS n'était pas accompagnée par une dyspnée.

Le blocage des récepteurs bêta-adrénergiques dans les bronches et les bronchioles a entraîné une augmentation de la résistance des voies respiratoires qui pourrait être dangereuse pour certains patients (voir CONTRE-INDICATIONS et PRÉCAUTIONS).

AUTRES EFFETS

Chez le chien, les effets métaboliques de l'isoprotérénol perfusé par voie intraveineuse (comme la hausse de la glycémie et des concentrations d'acides gras libres et d'acide lactique) ont été

contrés efficacement par une administration antérieure de timolol à une dose suffisante pour contrer les effets chronotropes et dépresseurs de l'isoprotérénol.

ÉTUDES SUR LES INTERACTIONS AVEC DES MÉDICAMENTS PAR VOIE ORALE

Dans le cadre d'études sur les interactions aiguës avec des médicaments par voie orale menées chez la souris, au cours desquelles le maléate de timolol a été administré en concomitance avec du probénécide, de la méthildopa, de l'hydralazine, de l'hydrochlorothiazide ou du tolbutamide, on a constaté que ces médicaments n'avaient aucune influence sur la toxicité du maléate de timolol. Le maléate de timolol n'a pas exercé d'effet sur l'hypoprothrombinémie induite par le bishydroxycoumarine chez le chien.

TOXICOLOGIE

TOXICITÉ AIGUË (DL50)

Espèce et âge	Sexe	Voie d'administration	DL50 (mg/kg)
Souris (JA)*	M	Orale	3 600
	F	Orale	2 050
Combinés		Orale	2 580
Souris (A)	F	Orale	1 190
	F	Intraveineuse	222
	F	Sous-cutanée	1 040
Rat (JA)	M	Orale	947
	F	Orale	900
	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

* 6 groupes, 5 souris de chaque sexe.

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 bradynée. Des convulsions cloniques ont habituellement précédé la mort.

TOXICITÉ À MOYEN TERME

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, de 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 importante du poids des reins, de la rate et du foie chez certains animaux traités. Mis à part la congestion splénique, aucun changement morphologique ne pouvait expliquer l'augmentation du poids des organes. Des rats ayant reçu un gramme de timolol par jour pendant huit semaines ont manifesté du ptyalisme, des tremblements musculaires et une pâleur passagère des extrémités.

Des doses égales ou supérieures à 200 mg/kg/jour ont entraîné la mort de certains chiens. On a observé une néphrose tubulaire peu marquée et la présence de traces de cylindres hyalins dans les tubules rénaux (contournés et collecteurs) chez un des deux chiens ayant reçu 100 mg/kg/jour et chez les deux chiens ayant reçu 400 mg/kg/jour. De petits foyers de dégénérescence et de régénérescence tubulaires se sont développés dans les régions néphrotiques.

TOXICITÉ CHRONIQUE

RATS

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

CHIENS

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

ÉTUDES SUR LA CARCINOGENÈSE

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 les femmes adultes qui ont reçu un placebo ou des doses orales allant jusqu'à 60 mg de timolol, soit la dose orale maximale recommandée chez l'humain, le taux de prolactine sérique après l'administration du médicament variait entre 4,7 et 10,3 ng/mL pour le placebo et entre 5,9 et 9,1 ng/mL pour le timolol. Chez l'humain, aucun lien n'a été établi entre le taux de prolactine sérique et le cancer du sein.

ÉTUDES SUR LA REPRODUCTION

Des études sur la tératogénèse menées 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.

RÉFÉRENCES

1. Achong MR, Piafsky KM, Ogilvie RI. The effects of timolol (MK-950) and propranolol on peripheral vessels in man. *Clin Pharmacol Ther* 1975;17: 228.
2. Achong MR, Piafsky KM, Ogilvie RI. Comparison of cardiac effects of timolol and propranolol. *Clin Pharmacol Ther* 1975;18: 278-286.
3. Aronow WS, Turbow M, Van Camp S, Lurie M, Whittaker K. The effects of timolol vs placebo on angina pectoris. *Circulation* 1980; 61: 66-69.
4. Attala FM, Saheb WH, Randall RF, Dorian WD. Timolol (BLOCADREN*) post marketing surveillance program in hypertension. *Curr Ther Res* 1981;29: 423-437.
5. Hall RA, Robson RD, Share NN. Timolol maleate, a new beta-adrenergic receptor blocking agent. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1975; 213: 251-263.
6. Harris FJ, Low RI, Paumer L, Amsterdam EA, Mason OT. Antianginal efficacy and improved exercise performance with timolol. Twice daily-beta blockade in ischemic heart disease. *Am J Cardiol* 1983; 51: 13-18.
7. Hucker JB, Stauffer SC, Gates TN, Arnold JD. Physiologic disposition of (-)-1-tert-butylamino-3-(4-morpholino-1,2,5-thiadiazol-3-yloxy)-2-propanol hydrogen maleate (MT), a beta-adrenergic blocking agent. *Pharmacologist* 1971; 13: 294.
8. Norwegian Multicenter Study Group: Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1981; 304: 801-807.
9. Scriabine A, Torchiana ML, Stavorski JM, Ludden CT, Minsker DH. Some cardiovascular effects of (-)-1-tert-butylamino-3-(4-morpholino-1,2,5-thiadiazol-3-yloxy)-2-propanol hydrogen maleate (MT), a beta adrenergic blocking agent. *Pharmacologist* 1971; 13: 301.
10. Scriabine A, Torchiana ML, Stavorski JM, Ludden CT, Minsker DH, Stone CA. Some cardiovascular effects of timolol, a new beta adrenergic blocking agent. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1973; 205: 76-93.
11. Sleight P. Beta-adrenergic blockade after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1981; 304: 837-838.
12. Tfelt-Hansen P, Standnes B, Kangasneimi P, Hakkarainen H, Olesen J. Timolol vs propranolol vs placebo in common migraine prophylaxis: a double-blind multicenter trial. *Acta Neural Scand.*, 1984; 69: 1-8.
13. Tocco DJ, Clineschmidt BV, Duncan AEW, de Luna FA, Baer JE. Uptake of the beta adrenergic blocking agents propranolol and timolol by rodent brain: relationship to central pharmacological actions. *J Cardiovasc Pharmacol* 1980; 2: 133-143.
14. Tocco DJ, Duncan AEW, de Luna FA, Hucker HB, Gruber VF, Vandenheuvel WJA. Physiological disposition and metabolism of timolol in man and laboratory animals. *Drug*

Metab Dispos 1975; 3: 361-370.

15. Ulrych M, Franciosa JA, Conway JF. Effects of a new beta blocking agent in man. *Clin Res* 1971; 19:343.
16. Ulrych M, Franciosa JA, Conway JF. Comparison of a new beta adrenergic blocker (MK-950) and propranolol in man. *Clin Pharmacol Ther* 1972;13: 232-238.
17. Monographie de Blocadren, 3 décembre 1985.
18. Summary Basis for Approval FDA-NOS 18-017 (Blocadren).