

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr**BETOPTIC**^{MD} S

Suspension ophtalmique de chlorhydrate de bétaxolol
(bétaxolol à 0,25% p/v)
(sous forme de base)

Agent antiglaucome (ophtalmique)

Novartis Pharma Canada inc.
700, rue Saint-Hubert, bureau 100
Montréal (Québec)
H2Y 0C1
www.novartis.ca

Date de préparation:
17 mai 2013
Date de révision:
6 mars 2017

N° de contrôle: 202017

Version Novartis:

27 février 2024

Betoptic est une marque déposée

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}BETOPTIC^{MD} S

Suspension ophtalmique de chlorhydrate de bétaxolol

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Agent antiglaucome (ophtalmique)

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le bétaxolol est un inhibiteur cardio-sélectif des récepteurs bêta-1 adrénergiques. Il est dépourvu d'activité stabilisatrice de membrane notable (anesthésique local) et d'activité sympathomimétique intrinsèque.

Activité oculaire:

L'instillation de bétaxolol dans l'œil produit une réduction de la pression intra-oculaire, qu'elle soit normale ou élevée et qu'elle s'accompagne ou non de glaucome. En solution, le début de l'action du bétaxolol se manifeste en moins de 30 minutes et l'effet maximal est généralement atteint deux heures environ après l'instillation. Bien que ni le temps écoulé avant l'apparition du début d'action de la suspension ni le temps d'effet maximal n'aient été déterminés, des études contrôlées à double insu ont montré que la durée et l'intensité de l'effet hypotensif oculaire d'une solution de bétaxolol à 0,5 % sont cliniquement équivalentes à celles observées avec la suspension BETOPTIC S à 0,25 %.

Une seule dose assure une baisse de la pression intra-oculaire pendant 12 heures. L'administration deux fois par jour maintient la PIO sous 22 mm Hg chez la majorité des patients. En outre, le bétaxolol n'a d'effet ni sur le diamètre pupillaire ni sur l'accommodation.

Activité générale:

L'administration ophtalmique de bétaxolol est pratiquement dépourvue d'effets généraux. Après l'administration orale, la demi-vie d'élimination du bétaxolol est de 14 à 22 heures; il est surtout métabolisé en substances inactives qui sont excrétées dans l'urine. Bien que le bétaxolol passe dans la circulation générale, les doses ophtalmiques ne produisent généralement pas de concentrations tissulaires pharmacologiquement actives. Aussi, malgré son activité bêtabloquante cardio-sélective, le bétaxolol a tout au plus des effets minimes sur la pression sanguine et la fréquence cardiaque.

Le bétaxolol n'a que peu d'affinité pour les récepteurs β_2 -adrénergiques et les doses ophtalmiques n'ont aucun effet important sur la fonction pulmonaire telle que mesurée par le volume expiratoire maximum par seconde (VEMS), la capacité vitale (CV) et le rapport VEMS/CV. Les doses ophtalmiques n'inhibent pas l'effet de l'isoprotérénol, un stimulant bêta-adrénergique, sur la fonction pulmonaire. Le bétaxolol ophtalmique peut donc être utilisé pour le traitement des patients atteints de glaucome ou d'hypertension oculaire qui présentent une affection respiratoire réactionnelle coexistante.

INDICATIONS

Le bétaxolol est indiqué pour abaisser la pression intra-oculaire dans le traitement de l'hypertension oculaire ou du glaucome à angle ouvert chronique. Il peut être utilisé seul ou en association avec un autre agent abaisseur de la PIO.

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la ou aux substances actives ou à l'un des excipients.
- Affection respiratoire réactionnelle, y compris l'asthme bronchique ou des antécédents d'asthme bronchique, broncho-pneumopathie chronique obstructive sévère
- Bradycardie sinusale, syndrome de dysfonctionnement sinusal, bloc sino-auriculaire, bloc auriculo-ventriculaire de deuxième ou de troisième degré non contrôlé par un stimulateur cardiaque, insuffisance cardiaque manifeste ou choc cardiogène.

PRÉCAUTIONS

Précautions générales:

Comme d'autres agents ophtalmiques administrés par voie topique, le bétaxolol est absorbé dans la circulation générale. Du fait de la composante bêta adrénergique du bétaxolol, il peut se produire le même type de réactions indésirables cardio-vasculaires, pulmonaires et autres observées avec les agents bêtabloquants généraux. L'incidence des RIM après l'administration ophtalmique topique est moins élevée qu'après une administration générale. Pour réduire l'absorption générale, voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.

Bien que l'administration ophtalmique du bétaxolol n'ait qu'un faible potentiel d'effets généraux, il faut l'administrer avec prudence dans les cas de bradycardie et de diabète (diabète labile surtout), car il peut masquer l'hypoglycémie. Il faut songer à interrompre graduellement le traitement par les bêtabloquants adrénergiques chez les patients susceptibles de souffrir de thyrotoxicose ou chez ceux qui doivent subir une anesthésie générale, car ces agents diminuent la capacité du cœur à répondre aux stimuli réflexes sympathiques à médiation bêta-adrénergique (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Le bétaxolol, un bêtabloquant cardio-sélectif n'a eu que de très légers effets sur les patients souffrant d'une affection respiratoire réactionnelle; la prudence s'impose cependant lors du traitement des patients dont la fonction pulmonaire est très limitée.

L'objectif thérapeutique immédiat dans les cas de glaucome à angle fermé est de rouvrir l'angle en produisant un myosis à l'aide d'un myotique. Le chlorhydrate de bétaxolol n'a aucun effet sur la pupille; le bétaxolol ophtalmique doit être administré avec un myotique pour diminuer la pression intra-oculaire élevée associée au glaucome à angle fermé.

Comme dans le cas d'autres agents utilisés pour traiter le glaucome, une baisse de la réponse au bétaxolol ophtalmique a été observée chez certains patients après un traitement prolongé. Cependant, dans une étude à long terme regroupant 250 patients traités par la solution ophtalmique de bétaxolol et suivis pendant des périodes allant jusqu'à trois ans, aucune différence significative n'a été observée dans la pression intra-oculaire moyenne après la stabilisation initiale.

Troubles cardiaques :

Les patients présentant une maladie cardio-vasculaire (cardiopathie coronarienne, angor de Prinzmetal et insuffisance cardiaque) et traités pour hypotension par des bêtabloquants, devraient être évalué de manière critique et on devrait envisager un traitement par d'autres substances actives. Ces patients devraient être surveillés pour déceler les signes de détérioration dus à ces maladies et les réactions indésirables. En raison de leurs effets négatifs sur le temps de conduction, les bêtabloquants ne devraient être administrés qu'avec précaution dans les cas de bloc cardiaque du premier degré.

Troubles vasculaires :

Les patients présentant une perturbation/des troubles sévères de la circulation périphérique (c'est-à-dire, des formes graves de la maladie de Raynaud ou du syndrome de Raynaud) devrait être traités avec prudence.

Troubles respiratoires :

On a signalé des cas de réactions respiratoires, y compris mortelles, dues à un bronchospasme chez des patients souffrants d'asthme, après l'administration de certains bêtabloquants ophtalmiques.

Chez les patients souffrant d'asthme bronchique léger à modéré, les antécédents de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) devraient être traités avec prudence.

Hypoglycémie/diabète :

Les bêtabloquants devraient être administrés avec prudence aux patients sujets à l'hypoglycémie spontanée ou présentant un diabète labile, car les bêtabloquants peuvent masquer les signes et symptômes d'hyperglycémie aiguë.

Hyperthyroïdie :

Les bêtabloquants peuvent aussi masquer les signes d'hyperthyroïdie.

Maladies de la cornée:

Les bêtabloquants ophtalmiques peuvent induire une sécheresse oculaire. Les patients présentant une maladie de la cornée devraient être traités avec prudence.

Autres agents bêtabloquants :

Leur effet sur la pression intra-oculaire ou leur effet connu de bêtablocage général peuvent être potentialisés par l'administration de bétaxolol aux patients qui reçoivent déjà un bêtabloquant à action générale. La réaction de ces patientes devrait être étroitement surveillée. L'utilisation de deux agents bêtabloquants topiques n'est pas recommandée.

Faiblesse musculaire

On a signalé des cas où des agents bêtabloquants potentialisaient la faiblesse musculaire d'une manière similaire à certains symptômes de myasthénie (p. ex., diplopie, ptose et faiblesse généralisée).

Réactions anaphylactiques :

En prenant des bêtabloquants, Les patients ayant des antécédents d'atopie ou de réactions anaphylactiques sévères à une variété d'allergènes peuvent réagir davantage à la provocation répétée par ces allergènes et ne pas répondre à la dose usuelle d'adrénaline utilisée pour traiter les réactions anaphylactiques.

Décollement choroïdien :

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

Anesthésie chirurgicale :

Les préparations ophtalmologiques de bêtabloquants peuvent inhiber les effets β -agonistes généraux, par exemple l'adrénaline. L'anesthésiologiste devrait être en informé lorsque le patient reçoit du bétaxolol.

Lentilles cornéennes :

Betoptic S contient du chlorure de benzalkonium qui peut causer une irritation oculaire et qui a un effet de décoloration des lentilles cornéennes souples. Éviter tout contact avec des lentilles cornéennes souples. Signaler qu'aux patients qu'ils doivent retirer leurs lentilles cornéennes avant d'appliquer BETOPTIC S et attendre au moins quinze minutes avant de les remettre.

Interactions médicamenteuses :

Aucune étude d'interactions spécifiques avec des médicaments n'a été menée avec le bétaxolol. Il existe un potentiel d'effet additif se traduisant par une hypotension et/ou une bradycardie marquée lorsque la solution de bêtabloquants ophtalmiques est administrée en même temps que des inhibiteurs des canaux calciques oraux, des agents bêtabloquants, des antiarythmiques (y compris l'amiodarone), des glycosides digitaliques, des parasymphomimétiques, de la guanéthidine.

Les bêtabloquants peuvent diminuer la réponse à l'adrénaline utilisée pour traiter les réactions anaphylactiques. Il convient d'être particulièrement prudent dans le cas des patients ayant des antécédents d'atopie ou d'anaphylaxie.

On a signalé occasionnellement une mydriase résultant de l'utilisation concomitante de bêtabloquants ophtalmiques et d'adrénaline (épinéphrine).

L'observation étroite est recommandée lorsqu'un bêtabloquant est administré à un patient recevant des bêtabloquants oraux ou des médicaments provoquant une déplétion en catécholamines, comme la réserpine, en raison des effets additifs possibles. Il convient de faire attention dans le cas des patients utilisant des psychotropes adrénérgiques concomitants.

Fertilité

On ne dispose d'aucune donnée sur les effets de BETOPTIC S sur la fertilité humaine.

Grossesse :

On ne dispose d'aucune donnée adéquate concernant l'utilisation du bétaxolol chez la femme enceinte. Le bétaxolol ne doit être utilisé durant une grossesse qu'en cas de nécessité claire. Pour réduire l'absorption générale, voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION. Les études épidémiologiques ont révélé des effets de malformation, mais elles montrent un risque de retard de la croissance intra-utérine lorsque les bêtabloquants sont administrés par la voie orale. En outre, des signes et symptômes de bêtablocage (par exemple, bradycardie, hypotension, détresse respiratoire et hypoglycémie) ont été signalés jusqu'à l'accouchement. Si BETOPTIC S est administré jusqu'à l'accouchement, le nouveau-né doit être surveillé étroitement durant le premier jour de sa vie.

Allaitement :

Les bêtabloquants sont excrétés dans le lait maternel. Toutefois, aux doses thérapeutiques de bétaxolol en gouttes oculaires, il est improbable qu'une quantité suffisante puisse être présente dans le lait maternel pour produire des symptômes cliniques de bêta blocage chez le nouveau-né. Pour réduire l'absorption générale, voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.

Utilisation chez les enfants :

Aucune étude clinique n'a été menée pour établir l'innocuité et l'efficacité chez les enfants.

Effets sur l'aptitude à conduire une automobile ou à utiliser une machine :

L'aptitude à conduire une automobile ou à utiliser une machine peut être momentanément réduite par une vision trouble ou par d'autres troubles visuels. En cas de vision trouble après l'instillation, le patient doit attendre que sa vision s'éclaircisse avant de conduire une automobile ou d'utiliser une machine.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Les réactions indésirables suivantes ont été signalées lors d'études cliniques d'une durée maximum de trois ans, dans lesquelles des patients ont reçu BETOPTIC S (suspension ophtalmique de chlorhydrate de bétaxolol).

Réactions oculaires :

BETOPTIC S a été bien toléré. Certains patients ont signalé un inconfort de courte durée lors de l'instillation et ont noté un larmoiement accru. On a signalé aussi des cas de vision trouble lors de l'instillation, de baisse de la sensibilité de la cornée, d'érythème, de sensation de picotement, de coloration ponctuée de la cornée, de kératite, d'anisocorie et de photophobie.

Réactions générales :

On a signalé de rares cas de réactions générales après l'administration topique de BETOPTIC S (p. ex., SNC : insomnie et névrose dépressive). On a signalé des cas fréquents de céphalées.

Comme d'autres médicaments ophtalmiques topiques, le bétaxolol passe dans la circulation générale. Cela peut causer des effets indésirables similaires à ceux observés avec les agents bêtabloquants généraux. L'incidence des RIM générales après l'administration ophtalmique topique est plus faible que pour l'administration générale. Parmi les réactions indésirables listées, citons les réactions observées dans la catégorie des bêtabloquants ophtalmiques.

On a observé d'autres réactions indésirables avec les bêtabloquants ophtalmiques, qui peuvent aussi se produire avec BETOPTIC S.

Troubles du système immunitaire :

Les réactions d'allergie générale comprennent : angiome, œdème, urticaire, éruptions cutanées localisées et généralisées, prurit et réaction anaphylactique.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Hypoglycémie.

Troubles psychiatriques :

Insomnie, dépression, cauchemars, pertes de mémoire.

Troubles du système nerveux :

Syncope, accident vasculaire cérébral, ischémie cérébrale, augmentation des signes et symptômes de myasthénie grave, étourdissements, paresthésie et céphalées.

Troubles oculaires :

Les signes et symptômes d'irritation oculaire (p. ex., sensation de brûlure, de piquûre, démangeaisons, larmoiement, rougeur), blépharite, kératite, vision trouble et décollement choroïdienne après chirurgie filtrante, diminution de la sensibilité cornéenne, sécheresse oculaire, érosion cornéenne, ptose, diplopie.

Troubles cardiaques :

Bradycardie, douleur thoracique, palpitations, œdème, arythmie, insuffisance cardiaque congestive, bloc auriculo-ventriculaire, arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque.

Troubles vasculaires :

Hypotension, phénomène de Raynaud, main et pieds froids.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :

Bronchospasme (surtout chez les patients présentant une maladie bronchospastique préexistante), dyspnée, toux.

Troubles gastro-intestinaux :

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

Troubles des tissus cutanés et sous-cutanés:

Alopécie, éruption psoriasiforme ou exacerbation du psoriasis, éruption cutanée.

Trouble musculo-squelettiques et du tissu conjonctif :

Myalgie

Troubles du système reproductif et mammaires :

Dysfonctionnement sexuel, baisse de la libido.

Troubles généraux et affections aux points d'administration :

Asthénie/fatigue.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

SYMPTÔMES :

Il n'existe aucune donnée concernant le surdosage chez l'humain. Les symptômes suivants pourraient toutefois se manifester : bradycardie symptomatique, hypotension, bronchospasme, insuffisance cardiaque aiguë, bloc cardiaque (du deuxième ou du troisième degré).

Étant donné qu'un flacon de 10 mL de BETOPTIC S à 0,25 % contient 25 mg de bétaxolol et que 40 mg deux fois par jour de chlorhydrate de bétaxolol sont considérés comme une dose sûre et efficace par voie générale contre l'hypertension, une personne buvant un seul flacon ingérerait donc une dose inférieure à la dose orale maximale par jour de chlorhydrate de bétaxolol.

Étant donné que la DL₅₀ chez l'animal se situe entre 350 et 1050 mg/kg, un enfant de 10 kg recevrait une dose de 2,5 mg/kg seulement s'il ingérait tout le contenu d'un flacon de 10 mL de BETOPTIC S à 0,25 %. Une réaction toxique aiguë est donc très improbable.

TRAITEMENT:

Si on soupçonne une surdose du médicament, surtout en cas d'ingestion orale accidentelle, contacter immédiatement le centre régional antipoison.
--

En cas de surdosage, on suggère les interventions suivantes :

Intervention oculaire : Rincer l'œil à l'eau tiède.

Intervention générale :

- Lavage gastrique
- Bradycardie symptomatique : injecter une dose de 0,25 mg à 2 mg de sulfate d'atropine par voie intraveineuse pour réaliser un blocage vagal. Si la bradycardie persiste, injecter avec prudence du

chlorhydrate d'isoprotérénol par voie intraveineuse. Dans les cas réfractaires, envisager l'emploi d'un stimulateur cardiaque transveineux.

- Hypotension : administrer un vasopresseur sympathomimétique tel que la dopamine, la dobutamine ou le lévartérénol. L'emploi de chlorhydrate de glucagon s'est avéré utile dans les cas réfractaires.
- Bronchospasme: administrer du chlorhydrate d'isoprotérénol. On peut envisager au besoin l'administration d'aminophylline
- Insuffisance cardiaque aiguë : administrer immédiatement le traitement classique comprenant la digitaline, les diurétiques et l'oxygène. L'injection intraveineuse d'aminophylline est recommandée pour les cas réfractaires et elle peut être suivie au besoin par l'administration de chlorhydrate de glucagon, qui s'est révélée utile.
- Bloc cardiaque (du deuxième ou du troisième degré) : utiliser du chlorhydrate d'isoprotérénol ou un stimulateur cardiaque transveineux.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La dose habituelle est d'une goutte de BETOPTIC S (suspension ophtalmique de chlorhydrate de bétaxolol) dans l'œil affecté ou les deux yeux deux fois par jour. En utilisant l'occlusion nasolacrurale ou en fermant les paupières pendant 2 minutes, on réduit l'absorption dans la circulation générale. Il peut en résulter une diminution des effets secondaires généraux et une augmentation de l'activité locale. Chez certains patients, l'abaissement de la pression intra-oculaire peut prendre quelques semaines pour se stabiliser. Le suivi clinique devrait inclure une détermination de la pression intra-oculaire au cours du premier mois de traitement. Par la suite, les mesures de pression intra-oculaire devraient être déterminées individuellement au gré du médecin.

Pour faire passer un patient d'un autre agent contre le glaucome à BETOPTIC S, il faut poursuivre l'administration de cet autre agent et ajouter une goutte de BETOPTIC S dans l'œil ou les yeux affecté(s) deux fois par jour. Le lendemain, cesser complètement l'administration de l'autre agent et continuer le traitement par BETOPTIC S.

Compte tenu des variations diurnes de la pression intra-oculaire, la meilleure façon d'évaluer la réponse au traitement biquotidien est de mesurer la pression intra-oculaire à divers moments de la journée. Une pression intra-oculaire inférieure à 22 mm Hg peut ne pas être optimale pour le contrôle du glaucome chez tous les patients; il faut donc personnaliser le traitement.

Si ce traitement ne permet pas de maîtriser la pression intra-oculaire de manière satisfaisante, on peut commencer un traitement concomitant par la pilocarpine, d'autres myotiques, l'adrénaline ou des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie générale.

Lorsque le bétaxolol est administré à un patient qui reçoit déjà plusieurs agents contre le glaucome, une sélection des agents s'impose. L'ajustement doit porter sur un agent à la fois, à intervalles d'une semaine

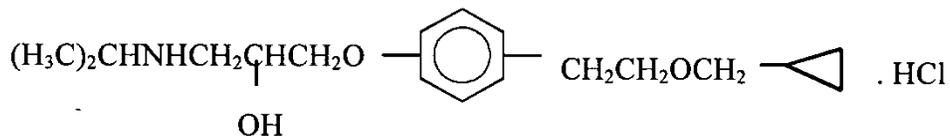
au moins. La méthode recommandée consiste à continuer d'administrer ces agents et à ajouter une goutte de BETOPTIC S deux fois par jour dans l'œil ou les yeux affecté(s). Le lendemain, un des autres agents contre le glaucome est éliminé. D'autres agents peuvent être éliminés ou diminués en se fondant sur la réponse du patient au traitement. Le médecin devrait pouvoir arrêter l'administration de certains ou de tous les autres agents antiglaucome prescrits auparavant.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Médicament :

Dénomination chimique : Chlorhydrate de (+)-1-[p-[2-(cyclopropylméthoxy)éthyl]phénoxy]-3-(isopropylamino)-2- propanol

Formule développée :



Chlorhydrate de bétaxolol

Masse moléculaire :	343,89
Aspect physique :	Poudre cristalline blanche
Solubilité :	Environ 35 % dans l'eau
pK _a :	9,34
pH :	À pH 7,4, environ 98,9 % du composé de la formulation est ionisé
Coefficient de partage :	3,5 (octanol:eau)
Coefficient de perméabilité :	3,5 x 10 ⁻⁵ cm/s
Point de fusion :	Environ 114 °C

Composition:

BETOPTIC S (suspension ophtalmique de chlorhydrate de bétaxolol) est une suspension aqueuse isotonique stérile contenant 0,25 % p/v de bétaxolol (soit 0,28 % p/v de chlorhydrate de bétaxolol) et du chlorure de benzalkonium (comme agent de conservation), du mannitol, un copolymère sulfoné de styrène et de divinylbenzène sous forme acide, du carbomère 934P, de l'édétate disodique et de l'eau purifiée, dont le pH a été ajusté avec de l'acide chlorhydrique et/ou de l'hydroxyde de sodium.

Stabilité et entreposage:

Conserver à la température ambiante (15 à 30° C).

Recommandations spéciales:

Avertir les patients qu'ils doivent veiller à ne pas contaminer l'extrémité du compte-gouttes.

Bien agiter la suspension BETOPTIC S avant de l'utiliser. Ranger la bouteille dans son contenant externe.

PRÉSENTATION

La suspension BETOPTIC S est présentée en bouteille plastique de 5 mL.

PHARMACOLOGIE CHEZ L'ANIMAL

Les récepteurs adrénérgiques associés à la mydriase chez l'homme et les autres mammifères sont de type alpha. Il ne faut donc pas s'attendre à ce que les bêtabloquants modifient de façon importante la taille de la pupille. L'activité pupillaire du chlorhydrate de bétaxolol a été étudiée chez des lapins albinos par l'instillation de gouttes de solutions contenant 0 %, 0,125 %, 0,25 %, 0,5 % ou 1,0 % de chlorhydrate de bétaxolol, ou 0,5 % de proparacaine dans le cul-de-sac et en mesurant le diamètre de la pupille avant le traitement et 3 heures après. Aucun changement dans la taille de la pupille n'a été observé.

On a démontré l'activité de vasorelaxation périphérique du bétaxolol *in vivo* chez le chien. Un certain nombre d'études utilisant des vaisseaux oculaires et non oculaires de rat, de cobaye, de lapin, de chien, de porc et de bovin ont démontré aussi ses activités de vasorelaxation et d'inhibition des canaux calciques *in vitro*. Enfin, on a démontré l'activité du bétaxolol en tant qu'agent neuroprotecteur lors d'expériences *in vivo* et *in vitro* sur des rétines de lapin, des cultures corticales de rat et des cultures rétinienne de poulet.

Pharmacocinétique:

La biodisponibilité oculaire du chlorhydrate de ³H[G]-(R,S)-bétaxolol (solution ophtalmique à 0,5%) a été évaluée après l'administration d'une dose de 50 µL dans les yeux de lapins albinos de Nouvelle-Zélande en bonne santé. Six lapins ont été utilisés pour chaque intervalle, c'est-à-dire après 5, 15, 30, 45, 60, 120, 240, et 360 minutes. Un lapin a reçu du bétaxolol non marqué comme témoin, et un autre le véhicule seulement, également comme témoin. Au moment prévu, chaque lapin a été sacrifié et des échantillons d'humeur aqueuse et de tissus de cornée, d'iris et de cristallin ont été prélevés selon une technique appropriée. Les résultats suivants ont été obtenus pour les temps au maximum de concentration (TM_c) et les concentrations maximum (M_c) dans les tissus.

	TM _c (heures)	M _c
Humeur aqueuse	0,5	7,16 µg/mL
Cornée	0,5	178,45 µg/g
Iris-Corps ciliaire	0,75	12,17 µg/g
Cristallin	0,5	8,86 µg/g

Compte tenu du caractère fortement lipophile de cet agent et de sa pénétration rapide dans le tissu cornéen, il semble qu'un phénomène de distribution rapide à la surface de la cornée permette à de fortes concentrations de médicament de pénétrer dans le tissu oculaire.

On ne sait pas si la pharmacocinétique tissulaire de la suspension BETOPTIC S est semblable à celle de la solution.

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le glaucome désigne un groupe d'affections caractérisées par une hausse de la pression intra-oculaire (PIO) associée à une lésion de la papille optique et menant à une perte du champ visuel. Du point de vue statistique, la probabilité de conserver le champ visuel d'un œil dont la PIO est élevée est inversement proportionnelle à la PIO. Ainsi, pour augmenter la probabilité de ralentir la perte progressive du champ visuel, on doit abaisser la PIO par un traitement antiglaucome jusqu'à un niveau toléré par l'œil. Actuellement, une grande variété de médicaments réduisent la PIO, permettant ainsi de traiter cette affection.

La tonographie et la fluorophotométrie aqueuse semblent indiquer que le bétaxolol abaisse la PIO élevée ou normale en diminuant la production de l'humeur aqueuse. Le début de l'action, quand il est en solution, survient généralement en moins de 30 minutes et l'effet maximal est habituellement atteint deux heures après l'administration topique. Bien que le début de l'action et le temps qui le sépare de l'effet maximum n'aient pas été déterminés pour la suspension, les études effectuées chez le lapin indiquent que la concentration de bétaxolol dans l'humeur aqueuse semble augmenter au même rythme, que le bétaxolol soit instillé sous forme de solution ou de suspension. Une seule dose abaisse la pression intra-oculaire pendant 12 heures. L'observation clinique des patients atteints de glaucome et traités par une solution ophtalmique de bétaxolol pendant une période allant jusqu'à trois ans montre que l'abaissement de la pression intra-oculaire est maintenu.

Les études cliniques démontrent que l'instillation de la solution topique de bétaxolol diminue de 25% la pression intra-oculaire moyenne par rapport à sa valeur initiale. Dans les essais où 22 mm Hg est l'indice de contrôle de la pression intra-oculaire, la solution ophtalmique de bétaxolol s'est avérée efficace chez plus de 94 % de la population étudiée et 73 % des patients de ce groupe n'avaient reçu que le bêtabloquant. Dans les études contrôlées et à double insu, l'amplitude et la durée de l'effet hypotensif oculaire de la solution ophtalmique de bétaxolol et de la solution ophtalmique de timolol étaient équivalentes du point de vue clinique.

Dans les études contrôlées et à double insu, l'amplitude et la durée de l'effet hypotensif oculaire de la solution de bétaxolol à 0,5 % et de la suspension BETOPTIC S à 0,25 % étaient équivalentes du point de vue clinique. Néanmoins, les patients (1,9 %) traités par la suspension BETOPTIC S ont signalé nettement moins de picotements et de sensations de brûlure aux yeux que les patients (4,6 %) traités par la solution de bétaxolol. Par contre, une vision trouble momentanée (de quelques secondes à quelques minutes) était plus fréquente avec la suspension BETOPTIC S (3,3 % contre 0,8 %).

Les études cliniques montrent que, outre une pression intra-oculaire élevée, des facteurs vasculaires peuvent aussi constituer des facteurs de risque dans la progression du glaucome et qu'une insuffisance vasculaire à la papille optique ou aux axones des cellules ganglionnaires peut se traduire par une perte de champ visuel glaucomateuse. Durant le traitement par le bétaxolol, on n'a observé aucun effet délétère sur l'irrigation sanguine du nerf optique. En fait, le bétaxolol maintient ou améliore le débit sanguin /la

perfusion oculaire. De plus, selon les données cliniques obtenues lors d'essais cliniques contrôlés chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert chronique et d'hypertension oculaire, le traitement par le bétaxolol a un effet favorable et durable sur le champ visuel.

La solution ophtalmique de bétaxolol a également été utilisée avec succès chez les patients atteints de glaucome qui avaient subi une trabéculoplastie au laser et qui nécessitaient un traitement additionnel prolongé contre l'hypertension oculaire. Les patients atteints de glaucome qui portaient des lentilles cornéennes souples ou rigides ainsi que les personnes aphaques ont bien toléré cet agent. L'emploi de la suspension BETOPTIC S n'a pas été évalué chez ces patients.

L'administration ophtalmique de bétaxolol n'entraîne ni le myosis ni les spasmes de l'accommodation observés avec les myotiques. La vision trouble et la cécité nocturne sont souvent associées à un traitement classique par les myotiques, mais non à l'administration ophtalmique de bétaxolol. Ainsi, les patients qui présentent une opacité centrale du cristallin évitent l'affaiblissement visuel associé à la contraction pupillaire.

La façon dont les bêtabloquants diminuent la PIO n'a pas été complètement élucidée; les études actuelles indiquent cependant que la baisse de la PIO résulte d'une diminution du taux de formation de l'humeur aqueuse.

La cardio-sélectivité, l'activité sympathomimétique intrinsèque et l'activité stabilisante sur la membrane sont les propriétés utilisées pour classer les bêtabloquants en plusieurs catégories. Toutefois, si l'on s'en rapporte aux résultats des études cliniques publiées, ces propriétés ne semblent pas jouer un rôle déterminant dans l'activité responsable de la baisse de la PIO. Cependant, le degré de présence de ces propriétés influence le degré d'apparition des effets secondaires. L'administration des bêtabloquants non sélectifs aux doses ophtalmiques est associée à une incidence marquée d'effets secondaires généraux, surtout des effets cardio-pulmonaires. Les bêtabloquants non sélectifs sont donc contre-indiqués chez les patients atteints d'une affection pulmonaire. Par contre, un bêtabloquant cardio-sélectif semble moins porté à produire une broncho-constriction et ce phénomène a été confirmé par les études effectuées chez les patients souffrant d'une affection respiratoire réactionnelle à l'aide de doses orales ou ophtalmiques de bétaxolol.

De cas de bradycardie et de bronchospasmes ont été signalés avec l'instillation oculaire topique de timolol, un bêtabloquant non sélectif qui n'a aucune activité sympathomimétique intrinsèque. Le chlorhydrate de bétaxolol est un nouveau bêtabloquant cardio-sélectif qui n'a aucune activité sympathomimétique intrinsèque, mais qui possède de très faibles propriétés anesthésiques locales.

Une étude à l'insu comportant trois permutations a comparé une dose de solution ophtalmique de bétaxolol (une goutte dans chaque œil) deux fois supérieure à la dose thérapeutique de timolol et au placebo chez des patients souffrant d'une affection respiratoire réactionnelle. Le chlorhydrate de bétaxolol, dont la concentration était deux fois supérieure à celle utilisée en clinique, n'a eu aucun effet marqué sur la

fonction pulmonaire évaluée par le VEMS, la CV et le rapport VEMS/CV. De plus, le chlorhydrate de bétaxolol ophtalmique n'a pas inhibé l'action de l'isoprotérénol (un bêta-stimulant) administré à la fin de l'étude.

Par contre, le timolol ophtalmique a diminué de façon marquée ces fonctions pulmonaires; les mesures effectuées par la suite étaient significativement différentes ($P < 0,05$) de celles du chlorhydrate de bétaxolol et du placebo. De plus, l'action de l'isoprotérénol, un stimulant bêta-adrénergique, administré à la fin de l'étude, était inhibée par le timolol et non par le bétaxolol.

VEMS - CHANGEMENT EN POURCENTAGE PAR RAPPORT À LA BASE

	Moyennes		
	Bétaxolol (solution à 1,0%)	Timolol (solution à 0,5%)	Placebo
Base	1,6	1,4	1,4
60 minutes	2,3	-25,7**	5,8
120 minutes	1,6	-27,4**	7,5
240 minutes	-6,4	-26,9**	6,9
Isoprotérénol	36,1	-12,4**	42,8

**Changement statistiquement significatif ($P < 0,05$). L'isoprotérénol était inhalé à 240 minutes et le VEMS mesuré à 270 minutes après l'inhalation.

Paradoxalement, malgré leur action cardio-sélective, les doses ophtalmiques de bétaxolol n'ont pas eu d'effet notable sur la fréquence cardiaque. La solution ophtalmique de bétaxolol (une goutte dans chaque œil) à des concentrations deux fois plus élevées qu'en clinique (1 %) a été comparée à celle du timolol en solution (0,5 %) et du placebo lors d'une étude à double insu comportant trois permutations. Cette étude menée auprès de 24 sujets en bonne santé comparait les effets du chlorhydrate de bétaxolol, du timolol et du placebo ophtalmiques sur la tension artérielle et la fréquence cardiaque. Ces traitements n'ont pas modifié la tension artérielle moyenne; le timolol ophtalmique a cependant entraîné une baisse significative de la fréquence cardiaque moyenne. La fréquence cardiaque moyenne avec le timolol après 4, 6, 8 et 10 minutes était significativement plus basse ($P < 0,05$) qu'avec le chlorhydrate de bétaxolol ou le placebo.

FRÉQUENCES CARDIAQUES MOYENNES

Épreuve d'effort- protocole de Bruce	TRAITEMENT		
	Bétaxolol (solution à 1 %)	Timolol (solution à 0,5 %)	Placebo
Minutes			
0	79,2	79,3	81,2
2	130,2	126,0	130,4
4	133,4	128,0***	134,3
6	136,4	129,2***	137,9
8	139,8	131,8***	139,4
10	140,8	131,8*	141,3

*** Fréquence moyenne du pouls notablement plus basse avec le timolol qu'avec le chlorhydrate de bétaxolol ou le placebo ($p < 0,05$)

Cette étude confirme que les doses ophtalmiques de bétaxolol n'entraînent pas de concentrations tissulaires pharmacologiquement actives de médicament. Les valeurs enregistrées pour le volume de distribution du bétaxolol chez l'homme varient de 4,9 L/kg à 8,8 L/kg. Ainsi, même en présence d'une absorption générale complète des doses ophtalmiques de bétaxolol, les concentrations tissulaires de cet agent seront nettement inférieures au seuil de concentration, qui est d'environ 5 ng/mL. Des études cliniques de longue durée ont confirmé l'absence d'effets du bétaxolol sur la fréquence cardiaque des patients atteints de glaucome ou d'hypertension oculaire.

Pharmacocinétique:

Le bétaxolol est très largement absorbé par le tractus gastro-intestinal après son administration orale. En effet, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes après 2 à 4 heures et la demi-vie d'élimination est de 14 à 22 heures. Le volume de distribution du bétaxolol chez l'homme est de 4,9 à 8,8 L/kg et ces chiffres sont obtenus après l'administration de doses orales répétées. Le bétaxolol n'est pas largement lié aux protéines plasmatiques et il est surtout excrété dans l'urine. Bien que le bétaxolol soit absorbé après son administration oculaire, les concentrations n'atteignent pas un seuil suffisant pour avoir des effets généraux.

Le devenir de la résine contenue dans la suspension de bétaxolol après son application topique dans l'œil est inconnu. Ce paramètre n'a pu être étudié puisque la résine est insoluble dans l'eau et dans les solvants organiques et que toute tentative de marquage isotopique a échoué.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Espèce/ voie d'administration	DL ₅₀ (mg/kg)	Signes de toxicité
Souris, p.o.	482,7 (377,2 - 617,5)	Toutes les morts sont survenues en moins d'une heure, la réponse étant proportionnelle à la dose
Souris, i.v.	42,6 (39,5 - 46,0)	Toutes les morts sont survenues en moins d'une heure, la réponse étant proportionnelle à la dose.
Souris, p.o.	920 (601 - 1408)	Les morts sont survenues entre 3 minutes et 5 heures après la dose létale orale.
Souris, i.v.	38 (32 - 44)	Les morts sont survenues entre 0,5 et 2 minutes après la dose i.v. létale.
Rat, p.o.	1050 (946-1166)	Baisse de l'activité motrice
Rat, i.v.	39 (33 - 46)	Ptose et convulsions occasionnelles
Souris, p.o.	350 ± 23 (m) 400 ± 30 (f)	Troubles locomoteurs, tremblements, comportements stéréotypés, convulsions cloniques. Les morts sont survenues 2 à 3 minutes après la dose létale.
Souris, i.v.	40,0 ± 1,5 (m) 55,0 ± 2,0 (f)	Tremblements, secousses convulsives, convulsions cloniques. Les morts sont survenues 1 à 2 minutes après la dose létale.
Rat, p.o.	980 ± 95 (m) 860 ± 113 (f)	Troubles locomoteurs, tremblements, comportements stéréotypé, ptyalisme, horripilation, cyanose. Les morts sont survenues en moins de 24 heures.
Rat, i.v.	28,0 ± 1,6 (m) 25,0 ± 1,5 (f)	Tremblements et convulsions cloniques. Les mort sont survenues en moins de 10 minutes avec réponse proportionnelle à la dose.

Toxicité subaiguë

Espèce/ voie d'administration	Dose (mg/kg/jour)	Signes de toxicité
Rat, i.v. sur 4 semaines	2, 6, 15	Démarche instable après l'administration, tremblements, respiration irrégulière, horripilation, yeux mi-clos, rigidité caudale à 15 mg/kg. Diminution du gain pondéral et de l'apport alimentaire chez les mâles à 15 mg/kg
Chien, i.v. 4 semaines	1, 3, 6	Ataxie, ptyalisme, soumission, démarche exagérée au cours des deux premières semaines à 6 mg/kg. Baisse de la fréquence cardiaque après 3 semaines à 6 mg/kg.
Rat, p.o. 4 semaines	25, 50, 100 (m) 50, 100, 200 (f)	Légère hausse de la glycémie et de l'urée sérique à 50 mg/kg; hausse modérée des triglycérides sériques à 100 mg/kg (m); légère protéinurie à 100 et à 200 mg/kg (f).
Rat, p.o. 13 semaines (f)	100, 400	Ptyalisme à 100 et à 400 mg/kg; prostration à 400 mg/kg. Une mort à 400 mg/kg. Hausse des taux d'urée et de créatinine sériques aux deux doses. Légère hypertrophie des surrénales.
Lapine, p.o. 4 semaines	30, 100	Diminution du gain pondéral, hausse modérée des neutrophiles et légère hausse de globulines sériques à 100 mg/kg.
Souris, p.o. 4 semaines	300, 400, 600	Incidence plus élevée de pelage terne à 400 et à 600 mg/kg; diminution du gain pondéral proportionnelle aux trois doses

Toxicité chronique

Espèce/ voie d'administration	Dose (mg/kg/jour)	Signes de toxicité
Rat, p.o. 26 semaines	1,2, 2,5, 25, 400	Ptyalisme intermittent, chute des poils, diminution de l'apport alimentaire et hydrique à 1,5, 2,5 et 25 mg/kg. À 400 mg/kg, mort de 20% des animaux, ptyalisme, tremblements, démarche instable, légère chute des poils, diminution du gain pondéral, hausse des enzymes sériques et augmentation du poids du foie, des surrénales et des reins. Changements histopathologiques mineurs à 400 mg/kg.
Rat, p.o. 61 semaines	6, 25, 100	Diminution du gain pondéral total à 100 et à 25 mg/kg (mâles). Légère hausse du poids des surrénales à 100 mg/kg (mâles) et à 25 et à 100 mg/kg (femelles).
Chien, p.o. 26 semaines	2, 6, 20	Quelques cas de convulsions à 6 et à 20 mg/kg. Mouvements d'inclinaison de la tête, vomissements et ptyalisme parfois observés à 20 mg/kg. Baisse marquée de la fréquence cardiaque après 6 et 24 semaines de traitement (2, 6 mg/kg) et après 6, 12 et 24 semaines de traitement à 20 mg/kg.
Chien, p.o. 52 semaines	2, 6, 20	Mouvements d'inclinaison de la tête, démarche exagérée, vomissements et gémissements occasionnels à 6 et à 20 mg/kg. Légère baisse de la pression systolique à 6 et à 20 mg/kg; bradycardie possible à 20 mg/kg

Carcinogénicité :

Espèce/voie d'administration	Doses (mg/kg/jour)	Signes de toxicité
Souris, p.o. 102 semaines	6, 20, 60	Diminution du gain pondéral à 60 mg/kg. Aucune évidence de carcinogénicité.

Rat, p.o. 104 semaines	3, 12, 48	Diminution marquée du gain pondéral à 48 mg/kg. Aucune évidence de carcinogénicité.
---------------------------	-----------	---

Mutagénicité

Tests	Résultat
Test d'Ames affectant les microsomes des Salmonella	Négatif
Étude des mutations et de l'évolution des lymphomes chez la souris	Négatif
Étude des aberrations chromosomiques et de l'échange des chromatides-sœurs	Négatif
Étude des transformations malignes <i>in vivo</i>	Négatif
Test d'activation métabolique d'Ames	Négatif
Test sur les micronoyaux	Négatif

Reproduction et tératologie

Espèce/voie d'administration	Doses (mg/kg/jour)	Résultats
Rate, p.o. Fertilité et effet général sur la reproduction	4, 32, 256	Effets minimes à 4 et à 32 mg/kg; toxicité maternelle et fœtale à 256 mg/kg.
Rate, p.o. Développement Prénatal et post-natal	4, 32, 256	Effets minimes à 4 et à 32 mg/kg; effets marqués avec à 256 mg/kg
Rate, p.o. Toxicité fœtale et action tératogène	100, 200, 400	Effets embryotoxiques à 200 et à 400 mg/kg. Résorption fœtale complète à 400 mg/kg.
Rate, p.o. Toxicité fœtale et action tératogène	4, 40, 400	Aucun effet adverse important à 4 et à 40 mg/kg. Toxicité maternelle et fœtale à 400 mg/kg.
Lapine, p.o. Toxicité fœtale et action tératogène	1, 4, 12, 36	Aucun effet sur l'organogenèse à 1, 4 ou 12 mg/kg. Baisse de la survie post-implantation à 36 mg/kg, mais aucun effet sur la morphogenèse.

Études diverses		
Espèce/voie d'administration	Doses (mg/kg/jour)	Résultats
Lapin - Irritation oculaire (1 jour)	1,5 à 6 mg	Écoulement et congestion modérés de la conjonctive, opacification minimale après 6 heures; congestion conjonctivale minimale après 24 heures.
	15 mg	Écoulement et congestion importants de la conjonctive, œdème minimal, érythème, iritis, opacification de la cornée.
Lapin - Irritation oculaire (30 jours)	3,36 à 33,6 mg/kg	Congestion minimale de la conjonctive.
Lapin - Irritation oculaire (1 an)	6,72 mg/jour	Congestion minimale ou modérée de la conjonctive; écoulement passager minimal ou modéré de la conjonctive; cas isolés d'érythème léger, d'iritis, d'opacification de la cornée et de néoformation de vaisseaux sanguins.
Lapin - Irritation oculaire (1 mois)	6,72 mg/jour	Congestion minimale de la conjonctive; écoulement minimal passager.
Rat - Induction enzymatique (14 jours)	30, 100 mg/kg/jour	Aucun effet d'induction des enzymes microsomiales

BIBLIOGRAPHIE

1. Allen RC. Betaxolol in pulmonary patients. Presented at Southern Medical Assn. Meeting, Baltimore, Maryland, November, 1983.
2. Allen RC, Epstein DL. A double-masked clinical trial of betaxolol and timolol in glaucoma patients. *ARVO Investigative Ophthalmology and Visual Sciences* 22(3): March, 1982.
3. Atkins JM, Pugh BR (Jr.), Timewell RM. Cardiovascular effects of topical beta-blockers during exercise. *Am J Ophthalmol* 99:173-175 (Feb), 1985.
4. Armstrong JM, Cavero I, Fenard S. The contribution of sympathetic and parasympathetic nerve mechanisms to the control of heart rate in conscious dogs at rest and during exercises as assessed by using betaxolol and methyltropine. *Br J Pharmacol* 73:288-289P, 1981.
5. Barrett AM. Therapeutic applications of β -adrenoceptor antagonists. in: Morselli PL, Kilborn JR, et al (eds): *Betaxolol and Other β -1-Adrenoceptor Antagonists*, Vol 1, L.E.R.S. Monograph Series, New York, Raven Press, pp. 65-72, 1983.
6. Beresford R, Heel RC: Betaxolol: a review of its pharmacodynamics and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in hypertension. *Drugs* 31:6-28, 1986.
7. Berrospi AR, Leibowitz HM. Betaxolol, a new beta-adrenergic blocking agent for treatment of glaucoma. *Arch Ophthalmol* 100:943-946, 1982.
8. Berry D. Betaxolol. Presented at Harvard Medical School - Glaucoma Conference, Boston, Mass., June, 1983.
9. Berry DP Jr, Van Buskirk EM, Shields MB. Betaxolol and timolol: a comparison of efficacy and side effects. *Arch Ophthalmol* 102:42-45, 1984.
10. Bessho H, Suzuki J, Tobe A. Vascular effects of betaxolol, a cardioselective β -adrenoceptor antagonist, in isolated rat arteries. *Jap J Pharmacol* 55:351-358, 1991.
11. Boles Carenini A, Sibour G, Boles Carenini B. Differences in the long-term effect of timolol and betaxolol on the pulsatile ocular blood flow. *Surv Ophthalmol* 38 (Suppl): S118-S124, 1994.
12. Boudot JP, Cavero I, et al. Preliminary studies on SL 75212, a new potent cardioselective β -adrenoceptor antagonist. *Br J Clin Pharm* 7:445, 1979 (abstr.).
13. Cohn JN. Haemodynamic effects of β -blockers. *Drugs* 25 (Suppl 2):100-102, 1983.
14. Collignon-Brach J. Long-term effect of topical beta-blockers on intraocular pressure and visual field sensitivity in ocular hypertension and chronic open-angle glaucoma. *Surv Ophthalmol* 38 (Suppl): S149-S155, 1994.

15. Cruickshank JM. How safe are β -blockers? *Drugs* 25 (Suppl 2):331-340, 1983.
16. Fechtner RD, & Weinreb RN. Mechanisms of optic nerve damage in primary open angle glaucoma. *Surv Ophthalmol* 39:23-42, 1994.
17. Flammer J. The vascular concept of glaucoma. *Surv Ophthalmol* 38: S3 - S6, 1994.
18. Ferrandes B, Durand A, et al. Pharmacokinetics and metabolism of betaxolol in various animal species and man. in: Morselli PL, Kilborn JR, et al (eds): Betaxolol and Other β -1-Adrenoceptor Antagonists, Vol 1, L.E.R.S. Monograph Series, New York, Raven Press, pp. 51-64, 1983.
19. Friedmann J-C. Safety evaluation of betaxolol. in: Morselli PL, Kilborn JR, et al (eds): Betaxolol and Other β -1-Adrenoceptor Antagonists, Vol 1, L.E.R.S. Monograph Series, New York, Raven Press, pp. 43-50, 1983.
20. Hernandez HH, Cervantes R, Frati A, et al. Cardiovascular effects of topical glaucoma therapies in normal subjects. *J. Toxicol* 2 (2-3):99-106, 1983.
21. Hester RK, Chen Z, Becker EJ, McLaughlin M, DeSantis L. The direct vascular relaxing action of betaxolol, carteolol and timolol in porcine long posterior ciliary artery. *Surv Ophthalmol* 38(Suppl):S125-S134, 1994.
22. Hoste AM, Sys SU. The relaxant actions of betaxolol on isolated bovine retinal microarteries. *Curr Eye Res* 5:483-487, 1994.
23. Hoste AM, Boels PJ, Andries LJ, Brutsaert DL, Ke Laey JJ. Effects of beta-antagonists on contraction of bovine retinal arteries *in vitro*. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 31:1231-1237, 1990.
24. Huckauf H. Respiratory tolerance of oral betaxolol in partially reversible obstructive airways disease. in: Morselli PL, Kilborn JR, et al (eds):Betaxolol and Other β -1-Adrenoceptor Antagonists, Vol 1, L.E.R.S. Monograph Series, New York, Raven Press, pp. 205-211, 1983.
25. Hugues FC, Julien D, Marche J. Influence of betaxolol HCl and atenolol on airways in chronic obstructive lung diseases: comparison with propranolol. in: Morselli PL, Kilborn JR, et al (eds): Betaxolol and Other β -1-Adrenoceptor Antagonists, Vol 1, L.E.R.S. Monograph Series, New York, Raven Press, pp. 195-203, 1983.
26. Kaiser HJ, Flammer J, Stümpfig D, Hendrickson P. Long-term visual field follow-up of glaucoma patients treated with beta-blockers. *Surv Ophthalmol* 38 (Suppl): S156-S159, 1994.
27. Manoury P. Betaxolol: Chemistry and biological profile in relation to its physico-chemical properties. in: Morselli PL, Kilborn JR, et al (eds): Betaxolol and Other β -1-Adrenoceptor Antagonists, Vol 1, L.E.R.S. Monograph Series, New York, Raven Press, pp. 13-20, 1983.

28. Manoury P, Langer SZ, Galzin AM, et al. Basic Sciences. In: Morselli PL, Kilborn JR, et al, (eds): Betaxolol and Other β -1-Adrenoceptor Antagonists, Vol 1, L.E.R.S. Monograph Series, New York, Raven Press, pp. 13-72, 1983.
29. Osborne NN, Cazvieille C, Carvalho AL, Larson A, DeSantis L. In vivo and in vitro experiments show that betaxolol is a neuroprotective agent. Invest Ophthalmol Vis Sci 37(3, Suppl):S836, 1996. Submitted for publication to Invest Ophthalmol Vis Sci,(1-16), 1996.
30. Reiss GR, Brubaker RF. The mechanism of betaxolol, new ocular hypotensive agent. Ophthalmology 90:1369-1372, 1983.
31. Robertson JIS. State-of-the-art review: β -blockade and the treatment of hypertension. Drugs 25 (Suppl 2):5-11, 1983.
32. Satoh N, Suzuki J, Bessho H, Kitada Y, Narimatsu A, Tobe A. Effects of betaxolol on cardiohemodynamics and coronary circulation in anesthetized dogs: comparison with atenolol and propranolol. Japan J Pharmacol 54:113-119, 1990.
33. Schoene RB, Abuan T, Ward RL, Beasley CH. Effects of betaxolol, timolol and placebo on pulmonary function in asthmatic bronchitis. AM J Ophthal 97:86-92, 1984.
34. Schoene RB, Abuan T, et al. Topical betaxolol HCl, timolol, and placebo in asthmatic bronchitis: Effects of pulmonary function. Presented at American Academy of Ophthalmology, Chicago, November, 1983.
35. Setoguchi M, Ohya Y, Abe I, Fujishima M. Inhibitory action of betaxolol, a β_1 -selective adrenoceptor antagonist, on voltage-dependent calcium channels in guinea-pig artery and vein. Brit J Pharmacol 115:198-202, 1995.
36. Shanks RG et al. Clinical pharmacology. in: Morselli PL, Kilborn JR, et al (eds): Betaxolol and Other β -1-Adrenoceptor Antagonists, Vol 1, L.E.R.S. Monograph Series, New York, Raven Press, pp. 73-241, 1983.
37. Sonksen PH, Brown PM, et al. Metabolic and cardiovascular effects of betaxolol during hypoglycemia and exercise in normal volunteers. In: Morselli PL, Kilborn JR, et al (eds): Betaxolol and Other β -1-Adrenoceptor Antagonists, Vol 1, L.E.R.S. Monograph Series, New York, Raven Press, pp. 143-154, 1983.
38. Yu DY, Su EN, Cringle SJ, Alder VA, Yu PK, DeSantis L. Intra- and extra-luminal betaxolol dilates potassium contracted perfused porcine retinal arteries and branches. Invest Ophthalmol Vis Sci 37(3, Suppl):S844, 1996. Submitted for publication to Invest Ophthalmol Vis Sci,(1-15), 1996.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES CONSOUMMATEURS

Betoptic^{MD} S

Suspension ophtalmique de chlorhydrate de bétaxolol

Le présent dépliant s'adresse aux consommateurs. Il s'agit d'un résumé qui ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de Betoptic^{MD} S. Pour toute question relative à ce médicament, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Betoptic S (suspension ophtalmique de chlorhydrate de bétaxolol) abaisse la pression de l'œil (pression intra-oculaire) dans le traitement de l'hypertension oculaire (pression élevée) ou du glaucome à angle ouvert chronique, utilisé seul ou avec d'autres médicaments.

Effets du médicament:

Le bétaxolol semble agir en réduisant la production de l'humeur aqueuse dans l'œil, réduisant ainsi la pression intra-oculaire..

Circonstances où le médicament ne doit pas être utilisé :

N'utilisez pas Betoptic S (suspension ophtalmique de chlorhydrate de bétaxolol) si vous avez une hypersensibilité connue au chlorure de benzalkonium ou à tout autre ingrédient de ce produit (voir **Ingrédient médicamenteux du médicament et Ingrédients non médicamenteux importants du médicament**).

- Si vous avez maintenant ou avez eu dans le passé des problèmes respiratoires comme l'asthme, une bronchite obstructive sévère (affection des poumons sévère qui peut causer un sifflement, de la difficulté à respirer et/ou une toux de longue date) ou une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) sévère.
- Si votre fréquence cardiaque est basse, en cas d'insuffisance cardiaque ou de trouble du rythme cardiaque (arythmie)

Ingrédient médicamenteux du médicament :

Le bétaxolol

Ingrédients non médicamenteux importants du médicament :

Betoptic S (suspension ophtalmique de chlorhydrate de bétaxolol) contient que : chlorure de benzalkonium (agent de conservation), carbomère 934P, édétate disodique, mannitol, acide poly (styrène-divinyl benzène) sulfonique, eau purifiée, acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH).

Formes posologiques du médicament :

Betoptic S (suspension ophtalmique de chlorhydrate de bétaxolol) est une suspension aqueuse isotonique stérile contenant 0,25 % p/v de bétaxolol (0,28% p/v de chlorhydrate de bétaxolol) et est présenté en bouteille de 5 mL.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Faire particulièrement attention avec Betoptic S.
AVANT d'utiliser Betoptic S (suspension ophtalmique de chlorhydrate de bétaxolol), parlez avec votre médecin ou avec le pharmacien si vous avez eu auparavant ou avez encore :

- une coronaropathie (symptômes possibles : douleur thoracique ou sensation de serrement, essoufflement ou étouffement), une insuffisance cardiaque, une hypotension

artérielle

- des troubles du rythme cardiaque comme une fréquence cardiaque basse
- des problèmes de respiration, de l'asthme ou une maladie pulmonaire chronique obstructive
- une mauvaise circulation sanguine (p. ex., la maladie de Raynaud ou le syndrome de Raynaud)
- du diabète, car le bétaxolol peut masquer les signes et les symptômes d'hypoglycémie
- une hyperactivité de la glande thyroïde, car le bétaxolol peut en masquer les signes et symptômes
- une maladie de la cornée

Avant toute opération chirurgicale, faites savoir au médecin que vous utilisez Betoptic S, car le bétaxolol peut changer les effets de certains médicaments utilisés durant l'anesthésie.

Utilisation d'autres médicaments

Betoptic S peut changer l'effet des autres médicaments que vous utilisez, ou son effet peut être changé par ces autres médicaments, y compris tout autre médicament en goutte utilisé pour le traitement du glaucome. Signalez à votre médecin si vous utilisez ou avez l'intention d'utiliser des médicaments pour abaisser la pression artérielle, des médicaments pour le cœur ou des médicaments pour traiter le diabète. Avertissez votre médecin et le pharmacien si vous avez pris récemment ou si vous prenez d'autres médicaments, y compris des médicaments sans ordonnance.

Grossesse et allaitement

N'utilisez pas Betoptic S si vous êtes enceinte, à moins que votre médecin considère que c'est nécessaire. N'utilisez pas Betoptic S si vous allaitez. Le bétaxolol passe dans le lait maternel. Demandez conseil à votre médecin avant de prendre un médicament quelconque pendant que vous allaitez.

Conduite d'une automobile ou utilisation d'une machine

Il se peut que votre vision soit trouble momentanément après l'instillation de Betoptic S. Ne conduisez pas d'automobile et n'utilisez de machine tant que votre vision ne s'est pas éclaircie.

Si vous portez des lentilles cornéennes

Betoptic S (suspension ophtalmique de chlorhydrate de bétaxolol) contient du chlorure de benzalkonium, qui peut causer de l'irritation et qui est connu pour décolorer les lentilles cornéennes. Évitez tout contact avec les lentilles cornéennes souples. Enlevez vos lentilles cornéennes avant d'utiliser le produit et attendez au moins 15 minutes avant de les remettre.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les médicaments qui peuvent interagir avec Betoptic S (suspension ophtalmique de chlorhydrate de bétaxolol) comprennent : la réserpine et la guanéthidine. Soyez prudent si vous utilisez en même temps des médicaments psychotropes adrénergiques. L'utilisation du bétaxolol avec des agents bêtabloquants ophtalmiques, des antiarythmiques (y compris l'amiodarone) ou des glycosides digitaliques s'accompagne d'un risque d'effets additifs produisant de l'hypotension et/ou une bradycardie marquée.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Utilisez toujours Betoptic S (suspension ophtalmique de chlorhydrate de bétaxolol) exactement selon les instructions de votre médecin. Vous

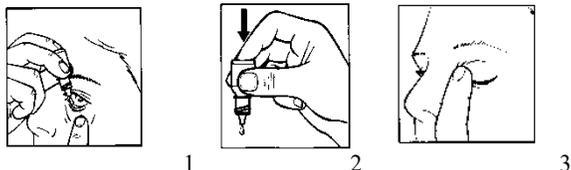
devriez vérifier auprès de votre médecin ou du pharmacien si vous n'êtes pas certain de quelque chose. Après l'instillation de Betoptic S, appuyez un doigt dans le coin de l'œil, du côté du nez (image 3), pendant 2 minutes. Cela aide à empêcher que le bétaxolol passe dans le reste du corps.

Dose usuelle pour les adultes :

Une goutte de Betoptic S (suspension ophtalmique de chlorhydrate de bétaxolol) dans l'œil affecté ou les deux yeux, deux fois par jour.

Ces étapes vous aideront à utiliser correctement Betoptic S (suspension ophtalmique de chlorhydrate de bétaxolol):

Méthode :



- Prenez la bouteille de Betoptic S et un miroir.
- Lavez-vous les mains.
- Agitez bien la bouteille avant l'utilisation.
- Dévissez le bouchon de la bouteille
- Une fois le bouchon enlevé : si le collet indicateur d'infraction est détaché, enlevez-le avant d'utiliser le produit.
- Si vous portez des lentilles cornéennes, enlevez-les avant de vous instiller les gouttes dans les yeux.
- Saisissez la bouteille, pointée vers le bas, entre le pouce et d'autres doigts
- Inclinez la tête en arrière.
- Abaissez votre paupière inférieure avec un doigt propre, de manière à former une « poche » entre la paupière et l'œil. C'est là que la goutte doit aller (image 1).
- Rapprochez l'extrémité du compte-gouttes de l'œil. Utilisez le miroir au besoin.
- Veillez à ce que le compte-gouttes ne touche pas l'œil, la paupière, les zones avoisinantes ni aucune autre surface, pour ne pas contaminer les gouttes.
- Appuyez doucement sur le fond de la bouteille pour faire tomber une seule goutte de Betoptic S (suspension ophtalmique de chlorhydrate de bétaxolol) à la fois.
- Ne serrez pas la bouteille : elle est conçue pour libérer une goutte en appuyant doucement sur le fond (image 2).
- Après avoir instillé Betoptic S (suspension ophtalmique de chlorhydrate de bétaxolol), placez un doigt dans le coin de votre œil, côté nez (image 3). Cela aide à empêcher que Betoptic S passe dans le reste de l'organisme. Fermez les yeux pendant 2 ou 3 minutes.
- Recommencez l'opération pour l'autre œil si vous devez traiter les deux yeux.
- Refermez hermétiquement la bouteille tout de suite après l'utilisation.
- Finissez la bouteille ouverte avant d'en ouvrir une autre
Si une goutte tombe à côté de l'œil, essayez encore.

Recommencez l'opération pour l'autre œil si vous devez traiter les deux yeux. Refermez immédiatement la bouteille après l'utilisation. Si vous vous administrez plus d'un type de médicament dans les yeux, attendez 5 minutes au moins entre Betoptic S (suspension ophtalmique de chlorhydrate de bétaxolol) et les autres gouttes.

Continuez d'utiliser Betoptic S (suspension ophtalmique de chlorhydrate de bétaxolol) jusqu'à ce que le médecin vous dise d'arrêter.

Surdosage:

En cas d'ingestion accidentelle, les symptômes de surdosage peuvent comprendre : ralentissement du rythme cardiaque (bradycardie), hypotension, insuffisance cardiaque et bronchospasme (contraction des voies aériennes rendant la respiration difficile). En cas de surdosage, traitez les symptômes et soutenez le patient.

En cas de surdosage, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences de l'hôpital ou le centre antipoison de la région, même en l'absence de symptôme.

En cas de surdose oculaire : rincez-vous les yeux à l'eau du robinet tiède

EFFETS SECONDAIRES ET LEUR TRAITEMENT

Comme tout médicament, ce médicament peut avoir des effets secondaires qui n'affectent pas nécessairement tous les patients.

Vous pouvez habituellement continuer de prendre les gouttes, à moins que les effets soient graves. Si un effet vous préoccupe, parlez-en avec votre médecin ou avec le pharmacien. N'arrêtez pas d'utiliser Betoptic S (suspension ophtalmique de chlorhydrate de bétaxolol) sans en parler d'abord avec votre médecin.

Il se peut que vous remarquiez une gêne et un larmoiement occasionnel pendant quelque temps après l'utilisation. On a aussi signalé : vision trouble, diminution de la sensibilité cornéenne, érythème (rougeur des yeux), sensation de démangeaisons, coloration ponctuée de la cornée, kératite (inflammation de la cornée), anisocorie (tailles de pupille inégales) et photophobie (sensibilité à la lumière).

- Comme d'autres médicaments instillés dans l'œil, le bétaxolol passe dans la circulation sanguine. Ce phénomène peut causer des effets secondaires similaires à ceux observés avec les agents bêtabloquants intraveineux et/ou oraux, selon le cas. L'incidence des effets secondaires après l'administration ophtalmique topique est inférieure à celle faisant suite à la prise des médicaments oraux ou injectés. Parmi les effets secondaires listés, citons les réactions observées avec la classe des bêtabloquants utilisés pour traiter les affections oculaires;
- Les réactions allergiques généralisées, y compris le gonflement sous la peau, qui peuvent se produire dans les zones du visage et des membres et qui peuvent obstruer des voies aériennes, ce qui peut causer des difficultés de déglutition ou de respiration, de l'urticaire ou des éruptions cutanées avec démangeaisons, des éruptions localisées et généralisées, des démangeaisons, des réactions allergiques soudaines mettent la vie du patient en danger.
- Les signes et symptômes d'irritation oculaire (par exemple, sensations de brûlure, picotements, démangeaisons, larmoiement, rougeur), inflammation des paupières, inflammation de la cornée, vision trouble et décollement de la couche inférieure de la rétine, qui contient les vaisseaux sanguins, après chirurgie filtrante, ce qui peut causer des perturbations visuelles, une diminution de la sensibilité cornéenne, de la sécheresse oculaire, une érosion cornéenne

(lésions de la couche frontale de l'œil), affaissement de la paupière supérieure (l'œil est à moitié fermé), la vision double.

- Une fréquence cardiaque basse, des douleurs thoraciques, des palpitations, de l'œdème (accumulation de liquide), un changement dans le rythme ou la fréquence cardiaque, une insuffisance cardiaque congestive (maladie du cœur avec essoufflement et gonflement des pieds et des jambes dus à l'accumulation de liquide) un type de trouble du rythme cardiaque, crise cardiaque, insuffisance cardiaque.
- Hypertension artérielle, phénomène de Raynaud, mains et pieds froids.
- Contraction des voies aériennes dans les poumons (surtout chez les patients souffrant d'une maladie préexistante), difficulté à respirer, toux.
- Perturbation du goût, nausées, indigestion, diarrhée, sécheresse de la bouche, douleurs abdominales, vomissements.
- Chute des cheveux, éruptions cutanées avec éléments blanc argenté (éruption psoriasiforme) ou aggravation du psoriasis, éruption cutanée.
- Douleur musculaire qui n'est pas due à l'exercice.
- Dysfonctionnement sexuel, diminution de la libido.
- Faiblesse /fatigue musculaire.
- Des cas de réaction respiratoire sévère, y compris bronchospasme et décès, ont été signalés après l'administration de certains bêtabloquants ophtalmiques comme BetopticS.
- Si un effet secondaire s'aggrave ou si vous remarquez que des effets secondaires ne sont pas mentionnés dans ce feuillet, avertissez votre médecin ou le pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET CE QU'IL FAUT FAIRE				
Symptôme / effet		Parlez-en au médecin ou au pharmacien		Arrêter le produit et demandez une aide médicale d'urgence
		Seulement si sévère	Dans tous les cas	
Commun	-Réactions allergiques sévères avec symptômes, gonflement de la bouche, de la gorge, des lèvres et des extrémités, difficulté à respirer, démangeaisons et éruption cutanée.	✓		
Rare	-Effets cardiaques, dont rythme cardiaque lent et irrégulier, palpitations et insuffisance cardiaque. -Affections sévères comme la kératite (inflammation de la cornée), inflammation des paupières (blépharite) et érosion cornéenne		✓	✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu en prenant BetopticS (suspension ophtalmique de chlorhydrate de bétaxolol), contactez votre médecin ou le pharmacien

CONSERVATION DU MÉDICAMENT

Entreposer à température ambiante (15-à 30°C) dans le contenant externe. Ranger hors de la portée des enfants.

**DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES
SOUÇONNES**

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- **En ligne, à www.santecanada.gc.ca/medeffet**
- **Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;**
- **En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir**
 - **par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789**
 - **par la poste à : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 1912C
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9**

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance, ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables, sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à :

www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR OBTENIR PLUS DE RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour des professionnels de la santé, au site : www.novartis.ca ou en téléphonant au commanditaire, Novartis Pharma Canada inc., au numéro 1-800-363-8883.

Dépliant préparé par Novartis Pharma Canada inc.

Dernière révision : 6 mars 2017

Version Novartis : 27 février 2024

Betoptic est une marque déposée.