

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DE L'EUROPE ET DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

Décret n° 2018-1283 du 27 décembre 2018 portant publication de l'amendement à l'annexe I de la convention internationale contre le dopage dans le sport, adopté à Paris le 15 novembre 2018 (1)

NOR : EAEJ1833564D

Le Président de la République,

Sur le rapport du Premier ministre et du ministre de l'Europe et des affaires étrangères,

Vu la Constitution, notamment ses articles 52 à 55 ;

Vu le décret n° 53-192 du 14 mars 1953 modifié relatif à la ratification et à la publication des engagements internationaux souscrits par la France ;

Vu le décret n° 2007-503 du 2 avril 2007 portant publication de la convention internationale contre le dopage dans le sport (ensemble deux annexes), adoptée à Paris le 19 octobre 2005,

Décète :

Art. 1^{er}. – L'amendement à l'annexe I de la convention internationale contre le dopage dans le sport, adopté à Paris le 15 novembre 2018, sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Art. 2. – Le Premier ministre et le ministre de l'Europe et des affaires étrangères sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent décret, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait le 27 décembre 2018.

EMMANUEL MACRON

Par le Président de la République :

Le Premier ministre,

EDOUARD PHILIPPE

*Le ministre de l'Europe
et des affaires étrangères,*

JEAN-YVES LE DRIAN

(1) Entrée en vigueur : 1^{er} janvier 2019.

AMENDEMENT

À L'ANNEXE I DE LA CONVENTION INTERNATIONALE
CONTRE LE DOPAGE DANS LE SPORT, ADOPTÉ À PARIS LE 15 NOVEMBRE 2018

CODE MONDIAL ANTIDOPAGE

LISTE DES INTERDICTIONS 2019 – STANDARD INTERNATIONAL

Entrée en vigueur le 1^{er} janvier 2019

Le texte officiel de la *liste des interdictions* sera tenu à jour par l'AMA et publié en anglais et en français. La version anglaise fera autorité en cas de divergence entre les deux versions.

En conformité avec l'article 4.2.2 du code mondial antidopage, toutes les *substances interdites* doivent être considérées comme des « substances spécifiées » sauf les substances dans les classes S1, S2, S4.4, S4.5, S6.a, et les *méthodes interdites* M1, M2 et M3.

**SUBSTANCES ET MÉTHODES INTERDITES EN PERMANENCE
(EN ET HORS COMPÉTITION)****SUBSTANCES INTERDITES****S0. SUBSTANCES NON APPROUVÉES**

Toute substance pharmacologique non incluse dans une section de la *Liste* ci-dessous et qui n'est pas actuellement approuvée pour une utilisation thérapeutique chez l'Homme par une autorité gouvernementale réglementaire de la santé (par ex. médicaments en développement préclinique ou clinique ou médicaments discontinués, médicaments à façon, substances approuvées seulement pour usage vétérinaire) est interdite en permanence.

S1. AGENTS ANABOLISANTS

Les agents anabolisants sont interdits.

1. Stéroïdes anabolisants androgènes (SAA)

a. SAA exogènes*, incluant :

1-androstènediol (5 α -androst-1-ène-3 β ,17 β -diol) ;

1-androstènedione (5 α -androst-1-ène-3,17-dione) ;

1-androstérone (3 α -hydroxy-5 α -androst-1-ène-17-one) ;

1-testostérone (17 β -hydroxy-5 α -androst-1-ène-3-one) ;

bolastérone ;

calustérone ;

clostébol ;

danazol ([1,2]oxazolo[4',5':2,3]prégna-4-ène-20-yn-17 α -ol) ;

déhydrochlorméthyltestostérone (4-chloro-17 β -hydroxy-17 α -méthylandrosta-1,4-diène-3-one) ;

déoxyméthyltestostérone (17 α -méthyl-5 α -androst-2-ène-17 β -ol et 17 α -méthyl-5 α -androst-3-ène-17 β -ol) ;

drostanolone ;

éthylestrérol (19-norprégna-4-ène-17 α -ol) ;

flouxymestérone ;

formébolone ;

furazabol (17 α -méthyl[1,2,5]oxadiazolo[3',4': 2,3]-5 α -androstane-17 β -ol) ;

gestrinone ;

mestanolone ;

mestérolone ;

métandiénone (17 β -hydroxy-17 α -méthylandrosta-1,4-diène-3-one) ;

métérolone ;

méthandriol ;

méthastérone (17 β -hydroxy-2 α ,17 α -diméthyl-5 α -androstane-3-one) ;

méthylidiénolone (17 β -hydroxy-17 α -méthylestra-4,9-diène-3-one) ;

méthyl-1-testostérone (17 β -hydroxy-17 α -méthyl-5 α -androst-1-ène-3-one) ;

méthylnortestostérone (17 β -hydroxy-17 α -méthylestr-4-en-3-one) ;

méthyltestostérone ;

métribolone (méthyltriénolone, 17 β -hydroxy-17 α -méthylestra-4,9,11-triène-3-one) ;

mibolérone ;

norbolétone ;

norclostébol ;

noréthandrolone ;

oxabolone ;

oxandrolone ;

oxymestérone ;

oxymétholone ;

prostanazol (17 β -[(tétrahydropyrane-2-yl)oxy]-1'H-pyrazolo[3,4:2,3]-5 α -androstane) ;

quinbolone ;

stanozolol ;

stenbolone ;

tétrahydrogestrinone (17-hydroxy-18 α -homo-19-nor-17 α -prégna-4,9,11-triène-3-one) ;

trenbolone (17 β -hydroxyestr-4,9,11-triène-3-one) ;

et autres substances possédant une structure chimique similaire ou un (des) effet(s) biologique(s) similaire(s).

b. **SAA endogènes*** et leurs *métabolites* et **isomères**, par administration exogène, incluant sans s'y limiter :

4-androstènediol (androst-4-ène-3 β ,17 β -diol) ;

4-hydroxytestostérone (4,17 β -dihydroxyandrost-4-ène-3-one) ;

5-androstènedione (androst-5-ène-3,17-dione) ;

7 α -hydroxy-DHEA ;

7 β -hydroxy-DHEA ;

7-keto-DHEA ;

19-norandrostènediol (estr-4-ène-3,17-diol) ;

19-norandrostènedione (estr-4-ène-3,17-dione) ;

androstanolone (5 α -dihydrotestostérone, 17 β -hydroxy-5 α -androstan-3-one) ;

androstènediol (androst-5-ène-3 β ,17 β -diol) ;

androstènedione (androst-4-ène-3,17-dione) ;

boldénone ;

boldione (androsta-1,4-diène-3,17-dione) ;

épiandrostérone (3 β -hydroxy-5 α -androstane-17-one) ;

épi-dihydrotestostérone (17 β -hydroxy-5 β -androstane-3-one) ;

épitestostérone ;

nandrolone (19-nortestostérone) ;

prastérone (déhydroépiandrostérone, DHEA, 3 β -hydroxyandrost-5-ène-17-one) ;

testostérone.

2. Autres agents anabolisants

Incluant sans s'y limiter :

Clenbutérol, modulateurs sélectifs des récepteurs aux androgènes [(SARMs par ex. **andarine**, **LGD-4033**, **enobosarm** (ostarine) et **RAD140**)], **tibolone**, **zéranol** et **zilpatérol**.

Pour les besoins du présent document :

* « exogène » désigne une substance qui ne peut pas être habituellement produite naturellement par l'organisme humain.

** « endogène » désigne une substance qui peut être habituellement produite naturellement par l'organisme humain.

S2. HORMONES PEPTIDIQUES FACTEURS DE CROISSANCE, SUBSTANCES APPARENTÉES ET MIMÉTIQUES

Les substances qui suivent, et les autres substances possédant une structure chimique similaire ou un (des) effet(s) biologique(s) similaire(s), sont interdites :

1. **Érythropoïétines (EPO) et agents affectant l'érythropoïèse**, incluant sans s'y limiter :

1.1 Agonistes du récepteur de l'érythropoïétine, par ex. **darbépoétine** (dEPO) ; **érythropoïétines (EPO)** ; **dérivés d'EPO** [par ex. **EPO-Fc**, méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta (CERA)] ; **agents mimétiques de l'EPO et leurs dérivés** par ex. **CNTO-530** et **péginesatide**.

1.2 Agents activants du facteur inductible par l'hypoxie (HIF) par ex. **argon** ; **cobalt** ; **daprodustat** (GSK1278863) ; **molidustat** (BAY 85-3934) ; **roxadustat** (FG-4592) ; **vadadustat** (AKB-6548) ; **xénon**.

1.3 Inhibiteurs de GATA, par ex. **K-11706**.

1.4 Inhibiteurs du facteur transformateur de croissance- β (TGFB), par ex. **luspatercept** ; **sotatercept**.

1.5 Agonistes du récepteur de réparation innée, par ex. **asialo-EPO** ; **EPO carbamylée (CEPO)**.

2. **Hormones peptidiques et leurs facteurs de libération**.

2.1 Gonadotrophine chorionique (CG) et hormone lutéinisante (LH) et leurs facteurs de libération, interdites chez le *sportif* de sexe masculin, par ex. **buséreléline**, **desloréline**, **gonadoréline**, **goséreléline**, **leuproréline**, **nafaréline** et **triptoréline** ;

2.2 Corticotrophines et leurs facteurs de libération par ex. **corticoréline** ;

2.3 Hormone de croissance (GH), ses fragments et ses facteurs de libération incluant sans s'y limiter :

Les fragments de l'hormone de croissance, par ex. **AOD-9604** et **hGH 176-191** ; l'hormone de libération de l'hormone de croissance (GHRH) et ses analogues, par ex. **CJC-1293**, **CJC-1295**, **sermoréline** et **tésamoréline** ; les sécrétagogues de l'hormone de croissance (GHS), par ex. **lénomoréline** (ghréline) et ses mimétiques, par ex. **anamoréline**, **ipamoréline**, **macimoréline** et **tabimoréline** ; les **peptides libérateurs de l'hormone de croissance (GHRPs)**, par ex. **alexamoréline**, **GHRP-1**, **GHRP-2** (pralmoréline), **GHRP-3**, **GHRP-4**, **GHRP-5**, **GHRP-6** et **examoréline** (hexaréline).

3. Facteurs de croissance et modulateurs de facteurs de croissance, incluant sans s'y limiter :

facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF) ;

facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) ;

facteur de croissance analogue à l'insuline-1 (IGF-1) et ses analogues ;

facteur de croissance des hépatocytes (HGF) ;
facteurs de croissance fibroblastiques (FGF) ;
facteurs de croissance mécaniques (MGF) ;
thymosine- β 4 et ses dérivés, par ex. **TB-500**.

et autres facteurs de croissance ou modulateur de facteur(s) de croissance influençant le muscle, le tendon ou le ligament, la synthèse/dégradation protéique, la vascularisation, l'utilisation de l'énergie, la capacité régénératrice ou le changement du type de fibre.

S3. BÊTA-2 AGONISTES

Tous les **bêta-2 agonistes** sélectifs et non sélectifs, y compris tous leurs isomères optiques, sont interdits.

Incluant sans s'y limiter :

fenotérol ; formotérol ; higénamine ; indacatérol ; olodatérol ; procatérol ; reprotérol ; salbutamol ; salmétérol ; terbutaline ; trétoquinol (trimétoquinol) ; tulobutérol ; vilantérol.

Sauf :

- le **salbutamol** inhalé : maximum 1 600 microgrammes par 24 heures répartis en doses individuelles, sans excéder 800 microgrammes par 12 heures à partir de n'importe quelle prise ;
- le **formotérol** inhalé : dose maximale délivrée de 54 microgrammes par 24 heures ;
- le **salmétérol** inhalé : dose maximale 200 microgrammes par 24 heures.

La présence dans l'urine de salbutamol à une concentration supérieure à 1 000 ng/mL ou de formotérol à une concentration supérieure à 40 ng/mL n'est pas cohérente avec une utilisation thérapeutique et sera considérée comme un *résultat d'analyse anormal (RAA)*, à moins que le *sportif* ne prouve par une étude de pharmacocinétique contrôlée que ce résultat anormal est bien la conséquence d'une dose thérapeutique (par inhalation) jusqu'à la dose maximale indiquée ci-dessus.

S4. MODULATEURS HORMONAUX ET MÉTABOLIQUES

Les **hormones** et **modulateurs hormonaux** suivants sont interdits :

1. **Inhibiteurs d'aromatase**, incluant sans s'y limiter :

2-androstérol (5 α -androst-2-ène-17-ol) ;
2-androsténone (5 α -androst-2-ène-17-one) ;
3-androstérol (5 α -androst-3-ène-17-ol) ;
3-androsténone (5 α -androst-3-ène-17-one) ;
4-androstène-3,6,17 trione (6-oxo) ;
aminoglutéthimide ;
anastrozole ;
androsta-1,4,6-triène-3,17-dione (androstatriènedione) ;
androsta-3,5-diène-7,17-dione (arimistane) ;
exémestane ;
formestane ;
létrozole ;
testolactone.

2. **Modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes (SERM)**, incluant sans s'y limiter :

raloxifène ;
tamoxifène ;
torémifène.

3. Autres **substances anti-œstrogéniques**, incluant sans s'y limiter :

clomifène ;
cyclofénil ;
fulvestrant.

4. **Agents prévenant l'activation du récepteur IIB de l'activine**, incluant sans s'y limiter :

les anticorps neutralisant l'activine A ;
les anticorps anti-récepteurs IIB de l'activine (par ex. bimagrumab) ;
les compétiteurs du récepteur IIB de l'activine par ex. **récepteurs leurres de l'activine** (par ex. ACE-031) ;
les inhibiteurs de la myostatine tels que **les agents réduisant ou supprimant l'expression de la myostatine ;**
les anticorps neutralisant la myostatine (par ex. domagrozumab, landogrozumab, stamulumab) ; **les protéines liant la myostatine** (par ex. follistatine, propeptide de la myostatine).

5. Modulateurs métaboliques :

5.1 **Activateurs de la protéine kinase activée par l'AMP (AMPK)**, par ex. **AICAR, SR9009** ; et **agonistes du récepteur activé par les proliférateurs des péroxysomes δ (PPAR δ)**, par ex. **acide 2-(2-méthyl-4-((4-méthyl-2-(4-(trifluorométhyl)phényl)thiazol-5-yl)méthylthio)phénoxy) acétique (GW 1516, GW501516)** ;

5.2 **Insulines et mimétiques de l'insuline** ;

5.3 **Meldonium** ;

5.4 **Trimétazidine**.

S5. DIURÉTIQUES ET AGENTS MASQUANTS

Les **diurétiques** et **agents masquants** suivants sont interdits, ainsi que les autres substances possédant une structure chimique similaire ou un (des) effet(s) biologique(s) similaire(s).

Incluant sans s'y limiter :

– **Desmopressine** ; **probénécide** ; **succédanés de plasma**, par ex. l'administration intraveineuse **d'albumine, dextran, hydroxyéthylamidon** et **mannitol**.

– **Acétazolamide** ; **amiloride** ; **bumétanide** ; **canrénone** ; **chlortalidone** ; **acide étacrynique** ; **furosémide** ; **indapamide** ; **métolazone** ; **spironolactone** ; **thiazides**, par ex. **bendrofluméthiazide, chlorothiazide** et **hydrochlorothiazide** ; **triamtèrene** et **vaptans**, par ex. **tolvaptan**.

Sauf :

– la **drosipirénone** ; le **pamabrome** ; et l'administration ophtalmique des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (par ex. **dorzolamide, brinzolamide**) ;

– l'administration locale de la **félypressine** en anesthésie dentaire.

La détection dans l'échantillon du *sportif* en permanence ou *en compétition*, si applicable, de n'importe quelle quantité des substances qui suivent étant soumises à un niveau seuil : **formotérol, salbutamol, cathine, éphédrine, méthyléphédrine** et **pseudoéphédrine**, conjointement avec un diurétique ou un agent masquant, sera considéré comment un *résultat d'analyse anormal (RAA)* sauf si le *sportif* a une *autorisation d'usage à des fins thérapeutiques (AUT)* approuvée pour cette substance, outre celle obtenue pour le diurétique ou l'agent masquant.

MÉTHODES INTERDITES

M1. MANIPULATION DE SANG OU DE COMPOSANTS SANGUINS

Ce qui suit est interdit :

1. L'*administration* ou réintroduction de n'importe quelle quantité de sang autologue, allogénique (homologue) ou hétérologue ou de globules rouges de toute origine dans le système circulatoire.

2. L'amélioration artificielle de la consommation, du transport ou de la libération de l'oxygène.

les produits chimiques **perfluorés** ; **l'éfaproxiral (RSR13)** ; et les produits **d'hémoglobine modifiée**, par ex. les substituts de sang à base d'hémoglobine et les produits à base d'hémoglobines réticulées, mais excluant la supplémentation en oxygène par inhalation.

3. Toute manipulation intravasculaire de sang ou composant(s) sanguin(s) par des méthodes physiques ou chimiques.

M2. MANIPULATION CHIMIQUE ET PHYSIQUE

Ce qui suit est interdit :

1. La *falsification*, ou la *tentative de falsification*, dans le but d'altérer l'intégrité et la validité des *échantillons* recueillis lors du *contrôle du dopage*.

Incluant sans s'y limiter :

La substitution et/ou l'altération de l'urine, par ex. **protéases**.

2. Les perfusions intraveineuses et/ou injections d'un total de plus de 100 mL par période de 12 heures, sauf celles reçues légitimement dans le cadre de traitements hospitaliers, de procédures chirurgicales ou lors d'exams diagnostiques cliniques.

M3. DOPAGE GÉNÉTIQUE ET CELLULAIRE

Ce qui suit, ayant la capacité potentielle d'améliorer la performance sportive, est interdit :

1. L'utilisation de polymères d'acides nucléiques ou d'analogues d'acides nucléiques ;

2. L'utilisation d'agents d'édition génomique conçus pour modifier les séquences génomiques et/ou la régulation transcriptionnelle, post-transcriptionnelle ou épigénétique de l'expression des gènes.

3. L'utilisation de cellules normales ou génétiquement modifiées.

SUBSTANCES ET MÉTHODES INTERDITES EN COMPÉTITION

Outre les classes S0 à S5 et M1 à M3 définies ci-dessus, les classes suivantes sont interdites *en compétition* :

SUBSTANCES INTERDITES

S6. STIMULANTS

Tous les **stimulants**, y compris tous leurs **isomères optiques**, par ex. *d*- et *l* s'il y a lieu, sont interdits.

Les stimulants incluent :

a : Stimulants non spécifiés :

adrafinil ;
amfépramone ;
amfétamine ;
amféta minil ;
amiphénazol ;
benfluorex ;
benzylpipérazine ;
bromantan ;
clobenzorex ;
cocaïne ;
cropropamide ;
crotétamide ;
fencamine ;
fénétylline ;
fenfluramine ;
fenproporex ;
fonturacétam [4-phenylpiracétam (carphédon)] ;
furfénorex ;
lisdexamfétamine ;
méfénorex ;
méphentermine ;
mésocarb ;
métamfétamine (d-) ;
p-méthylamfétamine ;
modafinil ;
norfenfluramine ;
phendimétrazine ;
phentermine ;
prénylamine ;
prolintane.

Un stimulant qui n'est pas expressément nommé dans cette section est une substance spécifiée.

b : Stimulants spécifiés

Incluant sans s'y limiter :

3-méthylhexan-2-amine (1,2-diméthylpentylamine) ;
4-méthylhexan-2-amine (méthylhexaneamine) ;
4-méthylpentan-2-amine (1,3-diméthylbutylamine) ;
5-méthylhexan-2-amine (1,4-diméthylpentylamine) ;
benzfétamine ;
cathine** ;
cathinone et ses **analogues**, par ex. **méphédrone**, **méthédrone** et **α-pyrrolidinovalerophénone** ;
dimétamfétamine (diméthylamphétamine) ;
éphédrine*** ;
epinéphrine**** (adrénaline) ;
étamivan ;
étilamfétamine ;
étiléfrine ;

famprofazone ;
fenbutrazate ;
fencamfamine ;
heptaminol ;
hydroxyamphétamine (parahydroxyamphétamine) ;
isométheptène ;
levmétamfétamine ;
méclofénoxate ;
méthylènedioxyméthamphétamine ;
méthyléphedrine^{***} ;
méthylphénidate ;
nicéthamide ;
norfénefrine ;
octopamine ;
oxilofrine (méthylsynéphrine) ;
pémoline ;
pentétrazol ;
phénéthylamine et ses **dérivés** ;
phenmétrazine ;
phenprométhamine ;
propylhexédrine ;
pseudoéphédrine^{****} ;
sélégiline ;
sibutramine ;
strychnine ;
tenamfétamine (méthylènedioxyamphétamine) ;
tuaminoheptane ;

et autres substances possédant une structure chimique similaire ou un (des) effet(s) biologique(s) similaire(s).

Sauf :

– Clonidine ;
– les dérivés de l'imidazole en application topique/ophtalmique et les stimulants figurant dans le Programme de surveillance 2019*.

* Bupropion, caféine, nicotine, phényléphrine, phénylpropanolamine, pipradrol et synéphrine : ces substances figurent dans le Programme de surveillance 2019 et ne sont pas considérées comme des *substances interdites*.

** Cathine : interdite quand sa concentration dans l'urine dépasse 5 microgrammes par millilitre.

*** Ephédrine et méthyléphédrine : interdites quand leurs concentrations respectives dans l'urine dépassent 10 microgrammes par millilitre.

**** Epinéphrine (adrénaline) : n'est pas interdite à l'usage local, par ex. par voie nasale ou ophtalmologique ou co-administrée avec les anesthésiques locaux.

***** Pseudoéphédrine : interdite quand sa concentration dans l'urine dépasse 150 microgrammes par millilitre.

S7. NARCOTIQUES

Les narcotiques suivants sont interdits :

buprénorphine ;
dextromoramide ;
diamorphine (héroïne) ;
fentanyl et ses **dérivés** ;
hydromorphone ;
méthadone ;
morphine ;
nicomorphine ;
oxycodone ;
oxymorphone ;
pentazocine ;
péthidine.

S8. CANNABINOÏDES

Les cannabinoïdes suivants sont interdits :

– **Cannabinoïdes naturels**, par ex. **cannabis**, **haschisch**, et **marijuana**.

- **Cannabinoïdes synthétiques** par ex. Δ^9 -tétrahydrocannabinol (THC) et autres **cannabimimétiques**.

Sauf :

- Cannabidiol.

S9. GLUCOCORTICOÏDES

Tous les **glucocorticoïdes** sont interdits lorsqu'ils sont administrés par voie orale, intraveineuse, intramusculaire ou rectale.

Incluant sans s'y limiter :

- bétaméthasone ;**
- budésonide ;**
- cortisone ;**
- deflazacort ;**
- dexaméthasone ;**
- fluticasone ;**
- hydrocortisone ;**
- méthylprednisolone ;**
- prednisolone ;**
- prednisone ;**
- triamcinolone.**

SUBSTANCES INTERDITES DANS CERTAINS SPORTS

P1. BÊTABLOQUANTS

Les **bêtabloquants** sont interdits *en compétition* seulement, dans les sports suivants et aussi interdits *hors compétition* si indiqué.

- Automobile (FIA) ;
- Billard (toutes les disciplines) (WCBS) ;
- Fléchettes (WDF) ;
- Golf (IGF) ;
- Ski (FIS) pour le saut à ski, le saut *freestyle /halfpipe* et le *snowboard halfpipe/big air* ;
- Sports subaquatiques (CMAS) pour l'apnée dynamique avec ou sans palmes, l'apnée en immersion libre, l'apnée en poids constant avec ou sans palmes, l'apnée en poids variable, l'apnée Jump Blue, l'apnée statique, la chasse sous-marine et le tir sur cible ;
- Tir (ISSF, IPC)* ;
- Tir à l'arc (WA)* ;

* Aussi interdit *hors compétition*.

Incluant sans s'y limiter :

- acébutolol ;**
- alprénolol ;**
- aténolol ;**
- bétaxolol ;**
- bisoprolol ;**
- bunolol ;**
- cartéolol ;**
- carvédilol ;**
- céliprolol ;**
- esmolol ;**
- labétalol ;**
- métipranolol ;**
- métoprolol ;**
- nadolol ;**
- oxprénolol ;**
- pindolol ;**
- propranolol ;**
- sotalol ;**
- timolol.**