

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrMylan-Timolol

(Solution ophtalmique de maléate de timolol)

Solution ophtalmique dosée à 0,25 % et à 0,5 %

USP

Traitement d'une pression intraoculaire élevée

Mylan Pharmaceuticals ULC
85 Advance Road
Etobicoke (Ontario)
M8Z 2S6

Date de rédaction : Le 27 avril 1992

Date de révision : Le 14 juillet 2010

Numéro de contrôle de la présentation : 137993

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	3
EFFETS INDÉSIRABLES.....	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	7
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	8
SURDOSAGE.....	9
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	10
STABILITÉ ET ENTREPOSAGE.....	11
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	11
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	12
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	12
ÉTUDES CLINIQUES.....	12
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	13
TOXICOLOGIE.....	14
BIBLIOGRAPHIE.....	17
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	19

Pr Mylan-Timolol

Solution ophtalmique de maléate de timolol

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

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

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

La solution ophtalmique de maléate de timolol (collyre au maléate de timolol, USP) est indiquée pour réduire la pression intraoculaire chez les patients qui présentent une hypertension oculaire.

Lors des essais cliniques, on a démontré que la solution ophtalmique de maléate de timolol réduisait la pression intraoculaire :

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

CONTRE-INDICATIONS

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Comme c'est le cas avec d'autres collyres, ce médicament peut être absorbé par l'organisme. Les effets indésirables observés après l'administration de bêtabloquants à action générale peuvent survenir lors d'un traitement au moyen d'un bêtabloquant topique.

On doit administrer la solution ophtalmique de maléate de timolol avec prudence aux patients sujets à l'hypoglycémie spontanée et aux patients diabétiques (surtout dans les cas de diabète instable) qui prennent de l'insuline ou des hypoglycémifiants par voie orale. Les bêtabloquants peuvent masquer les signes et les symptômes d'une hypoglycémie aiguë.

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

Avant d'instaurer un traitement par la solution ophtalmique de maléate de timolol, il est nécessaire de maîtriser l'insuffisance cardiaque. Il faut surveiller l'apparition de signes d'insuffisance cardiaque et vérifier la fréquence du pouls chez les patients présentant des antécédents de maladie cardiaque grave.

Des réactions respiratoires et cardiaques ont été rapportées après l'administration de collyres au maléate de timolol, y compris des décès attribuables à un bronchospasme chez des asthmatiques et, rarement, des décès liés à une insuffisance cardiaque.

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

Système endocrinien et métabolisme

Thyréotoxicose

Les bêtabloquants peuvent masquer certains signes cliniques d'hyperthyroïdie (p. ex., la tachycardie). Aussi, les sujets chez qui une thyrotoxicose peut se manifester doivent faire l'objet d'une attention particulière afin que la prise du bêtabloquant ne soit pas interrompue brusquement, ce qui pourrait déclencher une crise thyrotoxicque.

Système immunitaire

Risque de réaction anaphylactique

Les patients qui ont des antécédents d'atopie ou de réactions anaphylactiques graves à l'égard d'une variété d'allergènes peuvent, au cours d'un traitement avec des bêtabloquants, présenter des réactions plus prononcées à la suite de contacts répétés avec ces allergènes que ce soit de façon accidentelle, ou dans un contexte diagnostique ou thérapeutique. Il est possible également que ces patients soient plus réfractaires au traitement des réactions anaphylactiques par les doses usuelles d'épinéphrine puisque le timolol peut amortir l'effet stimulant de l'épinéphrine sur les récepteurs bêta-adrénérgiques. Dans de tels cas, il faut envisager d'utiliser des solutions de rechange au traitement par l'épinéphrine.

Troubles ophtalmiques

Décollement choroïdien

Un décollement choroïdien a été rapporté lors de traitements visant à diminuer l'élaboration de l'humeur aqueuse (timolol, acétazolamide ou association médicamenteuse) à la suite d'une chirurgie filtrante. Dans les cas de décollement choroïdien chronique ou récidivant, on doit cesser toute forme de traitement visant à diminuer la production d'humeur aqueuse et juguler énergiquement l'inflammation endogène.

Comme dans le cas d'autres antiglaucomateux, une diminution de la réponse thérapeutique a été rapportée chez certains patients à la suite d'un traitement prolongé par la solution ophtalmique de maléate de timolol. Toutefois, dans des études cliniques d'une durée minimale de 3 ans auxquelles ont participé 164 patients, aucune différence significative de la pression intraoculaire moyenne n'a été observée après la stabilisation initiale de l'hypertension oculaire.

Verres de contact

Le préservateur contenu dans la solution ophtalmique de maléate de timolol est le chlorure de benzalkonium. Ce préservateur est un composé d'ammonium quaternaire qui peut être absorbé par les verres de contact souples. Par conséquent, on ne devrait pas administrer de solution ophtalmique de maléate de timolol lorsque l'on porte de telles lentilles. Il faut retirer les verres de contact avant d'administrer de la solution ophtalmique de maléate de timolol et attendre au moins 15 minutes avant de les replacer sur l'œil.

Troubles neurologiques

Faiblesse musculaire

On a rapporté que les bêtabloquants pouvaient aggraver la faiblesse musculaire accompagnant certains symptômes myasthéniques (p. ex., diplopie, ptosis et faiblesse générale). On a rapporté, quoique rarement, que le timolol augmentait la faiblesse musculaire chez les patients présentant des symptômes myasthéniques.

Considérations périopératoires

Intervention chirurgicale importante

Les avis sont partagés sur la nécessité ou l'utilité de cesser tout traitement par des bêtabloquants avant une intervention chirurgicale importante. Le blocage des récepteurs bêta-adrénergiques altère la capacité du cœur de répondre à des stimuli réflexes à médiation bêta-adrénergique, ce qui peut augmenter le risque lié à une anesthésie générale au cours d'une intervention chirurgicale. Certains patients traités au moyen de bêtabloquants ont présenté une hypotension grave et prolongée au cours de l'anesthésie. On a aussi rapporté des cas où il a été difficile de rétablir et de maintenir le rythme cardiaque. C'est pourquoi certains experts recommandent le retrait graduel du traitement par un bêtabloquant lorsqu'une intervention chirurgicale n'est pas urgente. Dans les cas où cela s'avère nécessaire pendant l'intervention, il est possible d'inverser les effets des bêtabloquants par l'administration de doses suffisantes de stimulants adrénergiques (agonistes), tels l'isoprotérénol, la dopamine, la dobutamine et le lévartérénol.

Populations particulières

Femmes enceintes

La solution ophtalmique de maléate de timolol n'a pas fait l'objet d'études chez les femmes enceintes. Par conséquent, l'administration de solution ophtalmique de maléate de timolol dans ces cas requiert que l'on soupèse les avantages escomptés en regard des risques éventuels.

Femmes qui allaitent

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

Enfants

L'innocuité et l'efficacité de la solution ophtalmique de maléate de timolol n'ont pas été établies chez les enfants.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables rapportés dans les études cliniques

Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les effets indésirables liés au médicament et leurs taux approximatifs

La solution ophtalmique de maléate de timolol est habituellement bien tolérée.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec l'administration oculaire de ce produit ou de toute autre formulation de maléate de timolol, soit au cours des études cliniques, soit depuis que le produit est commercialisé.

Organisme entier

Céphalées, asthénie, fatigue, douleur thoracique.

Système cardiovasculaire

On a observé le déclenchement ou l'aggravation de certains troubles cardiovasculaires, pulmonaires ou autres, probablement reliés aux effets généraux du blocage des récepteurs bêta-adrénergiques (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS), tel que bradycardie, arythmie, hypotension, syncope, bloc cardiaque, accident vasculaire cérébral, ischémie cérébrale, palpitations, arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque, œdème, claudication, phénomène de Raynaud, froideur des extrémités. Une hypoglycémie dont les symptômes avant-coureurs avaient été masqués chez les patients présentant un diabète insulino-dépendant a aussi été signalée, quoique rarement.

Appareil gastro-intestinal

Nausées, diarrhée, dyspepsie, sécheresse de la bouche.

Hypersensibilité

Signes et symptômes de réactions allergiques, y compris anaphylaxie, œdème angioneurotique, urticaire, éruption cutanée localisée ou générale.

Système immunitaire

Lupus érythémateux disséminé.

Structures cutanées

Alopécie, éruption psoriasiforme ou exacerbation d'un psoriasis.

Système nerveux/troubles psychiatriques

Étourdissements, dépression, insomnie, cauchemars, perte de mémoire, aggravation des signes et des symptômes de myasthénie grave, paresthésie.

Appareil respiratoire

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

Sens

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

Troubles de la vision : y compris des troubles de la réfraction (causés dans certains cas par l'arrêt du traitement au moyen d'un myotique), diplopie, ptosis et décollement choroidien à la suite d'une chirurgie filtrante (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Tinnitus.

Appareil génito-urinaire

Diminution de la libido, maladie de La Peyronie.

Effets indésirables de cause indéterminée

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

Effets indésirables potentiels

Les effets indésirables rapportés au cours d'études cliniques effectuées avec le maléate de timolol à action générale pourraient également se produire avec l'administration du produit sous forme de collyre.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Bêtabloquants

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

Bloqueurs des canaux calciques et médicaments provoquant une déplétion en catécholamines

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

Clonidine

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

Épinéphrine

Même si la solution ophtalmique de maléate de timolol administrée seule n'exerce que peu ou pas d'effet sur le diamètre de la pupille, quelques cas de mydriase ont été observés après l'administration concomitante de collyres au maléate de timolol et d'épinéphrine.

Quinidine

Une potentialisation du blocage général des récepteurs bêta-adrénergiques (par exemple une diminution de la fréquence cardiaque, une dépression) a été observée au cours d'un traitement concomitant au moyen d'inhibiteurs du CYP2D6 (p. ex., quinidine et inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine) et de timolol.

Interactions médicament-herbe médicinale

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

Effets du médicament sur les constantes biologiques

Des modifications importantes du point de vue clinique dans les résultats des analyses courantes de laboratoire ont rarement été reliées à l'administration de maléate de timolol à action générale. De légères augmentations du taux d'azote uréique sanguin et des taux sériques de potassium, d'acide urique et de triglycérides ainsi que de faibles diminutions du taux d'hémoglobine, de l'hématocrite et du taux de HDL-cholestérol ont été observées. Cependant, ces modifications n'étaient ni évolutives ni reliées à des manifestations cliniques.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Dose recommandée et réglage de la posologie

La posologie est d'une goutte de Mylan-Timolol dans l'œil atteint, deux fois par jour.

Au besoin, on peut administrer un ou plusieurs autres produits efficaces pour réduire la pression intraoculaire en concomitance avec Mylan-Timolol. L'utilisation de deux bêtabloquants topiques n'est pas recommandée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Étant donné que, chez certains patients traités au moyen de Mylan-Timolol, la réduction de la pression intraoculaire peut prendre quelques semaines avant de se stabiliser, l'examen de suivi devrait inclure la mesure de la pression intraoculaire après une période de traitement d'environ quatre semaines par Mylan-Timolol.

Si la pression intraoculaire se maintient à un niveau satisfaisant, une seule instillation par jour peut suffire chez bon nombre de patients. Comme il est normal que la pression intraoculaire varie durant le jour, il vaut mieux la mesurer à différentes heures de la journée pour déterminer si la réponse au médicament est adéquate.

Remplacement d'un autre médicament par la solution ophtalmique de maléate de timolol

Quand on veut remplacer un autre bêtabloquant ophtalmique administré par voie topique par Mylan-Timolol, il faut cesser le traitement précédent en administrant la dose quotidienne complète. Le lendemain, on commence le traitement par Mylan-Timolol à raison d'une goutte dans l'œil ou les yeux atteints, deux fois par jour.

Quand on veut remplacer un antiglaucomeux administré seul, autre qu'un bêtabloquant ophtalmique topique, par la solution ophtalmique de maléate de timolol, il faut maintenir l'administration de ce médicament et y ajouter l'instillation d'une goutte de Mylan-Timolol dans l'œil atteint, deux fois par jour. Le lendemain, il faut cesser complètement l'administration de l'autre antiglaucomeux et poursuivre le traitement par Mylan-Timolol.

Quand on veut remplacer plusieurs antiglaucomeux administrés de façon concomitante par la solution ophtalmique de maléate de timolol, la transition doit se faire en fonction des besoins du patient. Selon le cas, le médecin pourra cesser l'administration de tous les autres antiglaucomeux ou de quelques-uns seulement. Le réglage posologique doit porter sur un seul médicament à la fois.

Des essais cliniques ont démontré que l'ajout de Mylan-Timolol peut être bénéfique aux patients chez qui la dose maximale tolérée d'un autre antiglaucomeux exerce un effet thérapeutique insuffisant.

Dose oubliée

Si une dose est oubliée, elle doit être administrée le plus tôt possible. Cependant, s'il est presque temps d'administrer la dose suivante, les gouttes oubliées doivent être omises et la dose suivante doit être administrée selon l'horaire habituel.

SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée du médicament, consulter le centre antipoison régional.

On a rapporté des cas de surdosage accidentel avec la solution ophtalmique de maléate de timolol qui se sont manifestés par des effets généraux semblables à ceux observés avec les bêtabloquants administrés par voie orale, notamment des étourdissements, des céphalées, une

dyspnée, une bradycardie, un bronchospasme et un arrêt cardiaque (voir aussi EFFETS INDÉSIRABLES).

Les mesures thérapeutiques recommandées sont les suivantes :

Ingestion du produit : Pratiquer un lavage gastrique. Des études ont montré que le timolol n'est pas dialysé facilement.

Bradycardie symptomatique : Administrer du sulfate d'atropine par voie intraveineuse à raison de 0,25 mg à 2 mg, afin d'obtenir un blocage vagal. Si la bradycardie persiste, administrer avec prudence du chlorhydrate d'isoprotérénol par voie intraveineuse. En dernier recours, il faut envisager l'implantation d'un stimulateur cardiaque par voie transveineuse.

Hypotension : Administrer un vasopresseur sympathicomimétique comme la dopamine, la dobutamine ou le lévartérénol. Selon certains rapports, l'administration de chlorhydrate de glucagon serait bénéfique dans les cas réfractaires.

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

Insuffisance cardiaque aiguë : On recommande d'instaurer immédiatement le traitement habituel au moyen d'un dérivé digitalique, de diurétiques et d'oxygène. Dans les cas réfractaires, on conseille d'administrer de l'aminophylline par voie intraveineuse. Au besoin, ce traitement peut être suivi de l'administration de chlorhydrate de glucagon dont l'action serait bénéfique selon certains rapports.

Bloc cardiaque (du 2^e ou du 3^e degré) : Administrer du chlorhydrate d'isoprotérénol ou implanter un stimulateur cardiaque par voie transveineuse.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

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

Pharmacocinétique

Le maléate de timolol (isomère optique S[-]) subit un métabolisme important à la suite d'une administration orale ou ophtalmique. Le médicament et ses métabolites (dérivés hydroxyéthylaminé et hydroxyéthylglycolaminé ainsi qu'un troisième métabolite mineur issu de

l'hydroxylation d'un groupement méthyl terminal sur la fraction tertiaire butylaminée) sont excrétés principalement par les reins. Si l'on se fonde sur le métabolisme de la débrisoquine, on peut présumer que le métabolisme du timolol est régi en majeure partie par l'isoenzyme 2D6 du cytochrome P450.

La fixation du timolol aux protéines plasmatiques est modérée (< 60 %).

Pharmacologie clinique

Une étude clinique de 8 semaines de type croisé, à double insu a été menée afin de comparer l'innocuité et l'efficacité relatives de deux préparations distinctes de solution ophtalmique de maléate de timolol dosées à 0,5 %, soit Mylan-Timolol (Mylan Pharmaceuticals ULC) et Timoptic (MSD, Canada). Les pressions intraoculaires moyennes variaient de 17,8 à 25,0 (20,64 ± 2,0037) mm Hg pour Mylan-Timolol et de 17,7 à 24,4 (20,89 ± 1,6939) pour Timoptic. Aucun effet indésirable important n'a été noté avec Mylan-Timolol.

Des analyses de variance comparant les effets sur la pression intraoculaire n'indiquaient pas de différences statistiquement significatives pour ces deux produits.

La limite de confiance de 95 % relative à l'équivalence clinique indique que la performance de Mylan-Timolol s'apparente à celle de Timoptic, dans une plage de 80 à 125 %. En conclusion, cette étude clinique montre que Mylan-Timolol est cliniquement bioéquivalent aux gouttes ophtalmiques Timoptic.

STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

Conserver à une température entre 15 et 30 °C (59 et 86 °F) dans un contenant hermétique et résistant à la lumière. Protéger contre le gel.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

MYLAN-TIMOLOL (solution ophtalmique de maléate de timolol USP) est présenté sous forme de solution aqueuse stérile, isotonique, tamponnée, de maléate de timolol équivalant à 2,5 mg (0,25 %) ou à 5 mg (0,5 %) de timolol par millilitre. Les ingrédients inactifs incluent du phosphate de sodium monobasique, du phosphate de sodium dibasique et de l'eau pour injection. Du chlorure de benzalkonium à 0,01 % est ajouté comme agent de conservation.

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

MYLAN-TIMOLOL (solution ophtalmique de maléate de timolol USP) dosé à 0,25 % : liquide clair, incolore, présenté dans un flacon distributeur ophtalmique blanc opaque de 10 mL, avec embout compte-gouttes.

MYLAN-TIMOLOL 0,5 % : liquide clair, incolore, présenté dans un flacon distributeur ophtalmique blanc opaque de 10 mL, avec embout compte-gouttes.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

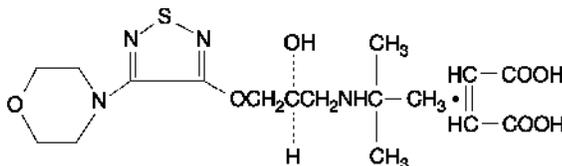
Dénomination commune : Solution ophtalmique de maléate de timolol

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

Formule moléculaire : $C_{13}H_{24}N_4O_3S \cdot C_4H_4O_4$

Poids moléculaire : 432,50

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Le maléate de timolol est un inhibiteur des récepteurs bêta-adrénergiques. Il possède un atome asymétrique de carbone et se présente sous la forme d'isomère lévogyre. Le maléate de timolol est une poudre cristalline blanche, inodore, soluble dans l'eau, le méthanol et l'éthanol.

ÉTUDES CLINIQUES

Étude pharmacodynamique comparative

Une étude clinique de type croisé a été menée en double aveugle pour une période de 8 semaines dans le but de comparer l'innocuité et l'efficacité relatives de deux préparations différentes de solution ophtalmique de maléate de timolol à 0,5 %, Mylan-Timolol (Mylan Pharmaceuticals ULC) et Timoptic (MSD, Canada). Les pressions intraoculaires moyennes avec Mylan-Timolol se situaient entre 17,8 et 25,0 ($20,64 \pm 2,0037$) mmHg, tandis qu'avec Timoptic, celles-ci variaient de 17,7 à 24,4 ($20,89 \pm 1,6939$). On n'a observé aucun effet secondaire significatif avec Mylan-Timolol. Les analyses de variance comparant leur effet sur la pression intraoculaire n'ont pas présenté de différences significatives entre les deux produits. La limite de confiance de 95 % en ce qui concerne l'équivalence clinique, indique que la performance de Mylan-Timolol est presque équivalente à celle de Timoptic, se situant entre 80 % et 125 %. En conclusion, cette étude clinique a indiqué que la solution Mylan-Timolol est cliniquement bioéquivalente aux gouttes ophtalmiques Timoptic.

Le maléate de timolol a été généralement bien toléré et a provoqué des effets indésirables moins nombreux et moins graves en comparaison avec la pilocarpine ou l'épinéphrine. On a rapporté des cas de bradycardie reliée au maléate de timolol (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Au moment de l'effet minimal (12 heures après l'administration du médicament), la réduction moyenne a été de 3,6 battements/minute. Deux heures après l'administration, la réduction moyenne de la fréquence cardiaque était de 5 battements/minute.

Le maléate de timolol a également été administré à des patients glaucomateux qui portaient des verres de contact, et il a été généralement bien toléré. Le maléate de timolol n'a fait l'objet d'aucune étude chez les patients portant des verres de contact faits d'un matériau autre que le polyméthylméthacrylate.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

La solution ophtalmique de maléate de timolol réduit la pression intraoculaire élevée ou normale, qu'elle soit attribuable ou non au glaucome. Une pression intraoculaire élevée est un facteur de risque important dans la pathogenèse de la perte de la vision reliée au glaucome. Plus la pression intraoculaire est élevée, plus les risques d'amputation du champ visuel et d'atteinte du nerf optique sont grands.

Le début d'action du maléate de timolol est habituellement rapide, soit environ 20 minutes après son instillation dans l'œil. La réduction maximale de la pression intraoculaire se manifeste une ou deux heures après l'administration de la solution ophtalmique de maléate de timolol. On a obtenu une réduction importante de la pression intraoculaire pendant une période pouvant atteindre 24 heures avec les teneurs à 0,25 % et à 0,5 % de la solution ophtalmique de maléate de timolol, administrée deux fois par jour. Des examens répétés, échelonnés sur une période de trois ans, indiquent que la réduction de la pression intraoculaire grâce à la solution ophtalmique de maléate de timolol se maintient de façon satisfaisante.

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

À l'heure actuelle, le mécanisme exact par lequel le maléate de timolol abaisse la pression intraoculaire n'est pas clairement établi, bien qu'une étude au moyen de la fluorescéine ainsi que des études tonographiques semblent indiquer que son action se manifesterait principalement par la réduction de la formation de l'humeur aqueuse. Dans certaines études, toutefois, on a observé que le maléate de timolol facilitait légèrement l'écoulement de l'humeur aqueuse. Contrairement aux myotiques, le maléate de timolol abaisse la pression intraoculaire sans affecter l'accommodation ni le diamètre pupillaire ou en ne les affectant que très peu; pour cette raison, les altérations de l'acuité visuelle causées par une augmentation de l'accommodation sont plutôt rares et on ne décèle pas non plus de vision affaiblie ou brouillée ni d'héméralopie comme c'est le cas avec les myotiques. En outre, les patients qui ont des cataractes peuvent voir autour des opacités du cristallin, ce qui n'est pas le cas lorsqu'il y a contraction de la pupille provoquée par

un myotique. Dans les cas où le maléate de timolol est substitué à un myotique, des verres correcteurs peuvent se révéler nécessaires après la disparition des effets du myotique.

TOXICOLOGIE

Effets oculaires

On n'a observé aucun effet oculaire chez les lapins et les chiens auxquels on a administré Mylan-Timolol par voie topique lors d'études d'une durée de 1 et de 2 ans, respectivement.

Toxicité aiguë (DL₅₀)

Espèce et âge	Sexe	Voie d'administration	DL ₅₀ mg/kg
Souris (A)	F	Orale	1190
	F	Intraveineuse	222
	F	Sous-cutanée	1040
Rat (JA)	M	Orale	947
	F	Orale	900
	M	Orale (nourriture)	1800
	M	Intrapéritonéale	390
	F	Intrapéritonéale	383
Rat (S)	M	Orale	1040
	F	Orale	969
	M/F	Intrapéritonéale	409
Rat (N)	M/F	Orale	241
	M/F	Sous-cutanée	143
Lapin (A)	M/F	Orale	485
	M/F	Sous-cutanée	34

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

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

Études sur les interactions lorsqu'administré par voie orale

Des études de toxicité aiguë effectuées chez des souris et portant sur les interactions médicamenteuses après administration par voie orale du maléate de timolol en même temps que du probénécide, du méthyl dopa, de l'hydralazine, de l'hydrochlorothiazide ou du tolbutamide ont montré que ces médicaments n'ont eu aucun effet sur la toxicité attribuable au maléate de timolol. Le maléate de timolol n'a eu aucun effet sur l'hypoprothrombinémie provoquée par la bishydroxycoumarine chez le chien.

Toxicité subaiguë

Chez des rats recevant des doses de 100 à 400 mg/kg/jour pendant sept semaines, on a constaté une salivation excessive proportionnelle à la dose, 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. On a constaté une dégénérescence tubulaire semblable, constituée de nombreux petits foyers dans la portion médullaire des deux reins, chez un des quatre chiens ayant participé à une étude de 15 jours sur la toxicité du timolol administré par voie intraveineuse.

Toxicité chronique

Rats

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

Chiens

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

Études sur la carcinogénèse

Des études portant sur le timolol ont été menées chez des rats et des souris pour la durée de leur vie. Les rats ont reçu du timolol par voie orale à des doses de 25, 100 et 300 mg/kg/jour et les souris, à des doses de 5, 50 et 500 mg/kg/jour. Le timolol n'a exercé aucun effet carcinogène à toutes les doses chez les rats mâles et femelles ainsi que chez les souris mâles, et aux doses de 5 et 50 mg/kg/jour chez les souris femelles. Une légère hausse de la fréquence des adénocarcinomes mammaires a été notée chez les souris femelles qui ont reçu 500 mg/kg/jour du médicament (soit environ 500 fois la dose orale maximale recommandée chez l'humain, en mg par kg). Chez les souris femelles qui avaient reçu des doses égales ou supérieures à 100 mg/kg/jour, le timolol a entraîné une élévation proportionnelle à la dose du taux de prolactine sérique alors que chez les souris mâles, il n'a entraîné que de très légères élévations transitoires à la dose de 500 mg/kg/jour. Comme de nombreuses études ont démontré que l'administration des médicaments qui entraînent une élévation du taux de prolactine sérique s'accompagne de tumeurs mammaires chez les rongeurs, il a été conclu que les tumeurs mammaires apparues chez les souris femelles qui avaient reçu la dose maximale dans cette étude étaient attribuables à l'élévation du taux de prolactine sérique. Chez l'humain, aucun lien n'a été établi entre le taux de prolactine sérique et le cancer du sein.

En outre, chez les femmes adultes qui ont reçu des doses orales allant jusqu'à 60 mg de timolol, soit la dose orale maximale recommandée chez l'humain, on n'a observé aucune variation importante sur le plan clinique du taux de prolactine sérique.

Études sur la reproduction

Des études sur la tératogénèse effectuées chez des souris et des lapins recevant du timolol à des doses de 2 à 50 mg/kg/jour n'ont pas révélé d'effet tératogène, mais ont évoqué une embryotoxicité à la dose la plus forte. L'administration par voie orale de maléate de timolol chez des rats, à des doses de 4 à 100 mg/kg/jour, n'a eu aucun effet défavorable sur la fertilité des rats mâles ou femelles, sur leur capacité de reproduction, ni sur le développement de leur progéniture.

BIBLIOGRAPHIE

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

15. Zimmerman TJ, Kaufman HE. Timolol a β -adrenergic blocking agent for the treatment of glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1977;95:601-4.
16. Zimmerman TJ, Kaufman HE. Timolol: A new drug for the treatment of Glaucoma? Symposium on Ocular Therapy 1977;10:69-76.
17. Zimmerman TJ, Kaufman HE. Timolol: Dose response and duration of action. *Arch Ophthalmol*. 1977;95: 605-7.
18. Zimmerman TJ. Timolol maleate - a new glaucoma medication? *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1977;16(8): 687-8.
19. Monographie de produit pour ^{Pr}Timoptic[®], révisée le 4 mai 2007, N^o de contrôle 112236. Merck Frosst Canada Ltd.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr Mylan-Timolol

Solution ophtalmique de maléate de timolol

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

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament

Mylan-Timolol est la marque déposée pour le collyre (solution ophtalmique) au maléate de timolol et ne peut s'obtenir que **sur ordonnance du médecin**. Mylan-Timolol est un bêtabloquant ophtalmique qui réduit la pression intraoculaire chez les personnes souffrant de maladies comme le glaucome ou l'hypertension oculaire. Ce médicament est offert uniquement sur ordonnance d'un médecin.

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

Les effets de ce médicament

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

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Ne pas utiliser Mylan-Timolol :

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

L'ingrédient médicinal

Maléate de timolol

Les ingrédients non médicinaux importants

Les ingrédients inactifs incluent du phosphate de sodium monobasique, du phosphate de sodium dibasique et de l'eau pour injection. Du chlorure de

benzalkonium à 0,01 % est ajouté comme agent de conservation.

Les formes posologiques

MYLAN-TIMOLOL (solution ophtalmique de maléate de timolol USP) est présenté sous forme de solution aqueuse stérile, isotonique, tamponnée, de maléate de timolol équivalant à 2,5 mg (0,25 %) ou à 5 mg (0,5 %) de timolol par millilitre.

MYLAN-TIMOLOL (solution ophtalmique de maléate de timolol USP) dosé à 0,25 % : liquide clair, incolore, présenté dans un flacon distributeur ophtalmique blanc opaque de 10 mL, avec embout compte-gouttes.

MYLAN-TIMOLOL 0,5 % : liquide clair, incolore, présenté dans un flacon distributeur ophtalmique blanc opaque de 10 mL, avec embout compte-gouttes.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

- Vous souffrez actuellement d'une autre maladie ou avez eu des problèmes médicaux dans le passé, en particulier de l'asthme et d'autres maladies pulmonaires ou une maladie du cœur.
- Vous êtes allergique à certains médicaments.
- Le chlorure de benzalkonium, le préservateur contenu dans Mylan-Timolol, peut être absorbé par les verres de contact souples. Si vous portez des verres de contact souples, consultez votre médecin avant d'utiliser Mylan-Timolol. On ne doit pas administrer Mylan-Timolol pendant que l'on porte des verres de contact (souples). Il faut retirer les verres de contact (souples) avant d'administrer Mylan-Timolol et attendre au moins 15 minutes avant de les replacer.
- Vous avez eu des problèmes de la thyroïde.
- Vous avez eu des problèmes oculaires, tels qu'un décollement de la choroïde.
- Vous avez ou avez eu des problèmes de circulation sanguine au cerveau.
- Vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir.
- Vous allaitez ou avez l'intention de le faire. Le timolol a été décelé dans le lait maternel. Parlez-en à votre médecin.

L'UTILISATION DE MYLAN-TIMOLOL N'EST PAS RECOMMANDÉE CHEZ LES ENFANTS...

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Lire les informations suivantes avec attention. **Si vous désirez des explications ou de plus amples renseignements, vous pouvez vous adresser à votre médecin ou à votre pharmacien.**

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

Dose habituelle chez l'adulte

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

La posologie habituelle est d'une goutte administrée dans chaque œil atteint, le matin et le soir.

Dose excessive

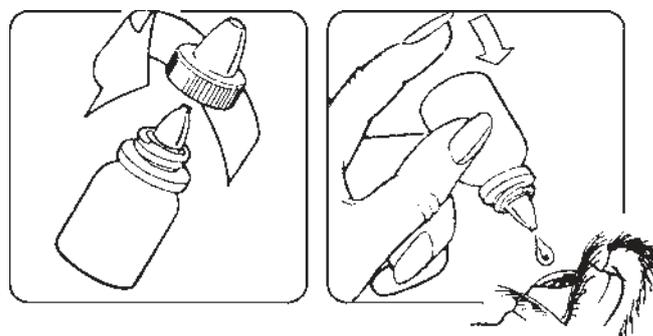
Si vous administrez trop de gouttes dans votre œil ou si vous avalez le contenu de la bouteille, communiquez immédiatement avec votre médecin, l'urgence de l'hôpital le plus proche ou votre centre antipoison régional.

Dose oubliée

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

MODE D'EMPLOI

1. Après avoir reçu votre ordonnance de Mylan-Timolol, lisez attentivement la posologie indiquée sur la boîte.
2. Retirez le bouchon puis retournez le flacon. Placez le flacon au-dessus de l'œil atteint.
3. À l'aide de l'index, appliquez une légère pression sur le fond du flacon jusqu'à ce que la dose réglée soit administrée. Répétez au besoin.
4. Une fois la dose administrée, refermez le flacon. Protégez le produit contre le gel; rangez-le à des températures entre 15°C et 30°C.



Si vous notez une réaction défavorable, veuillez communiquer avec votre pharmacien local ou votre médecin de famille.

Lorsqu'ils ne sont pas correctement manipulés, les médicaments ophtalmiques peuvent devenir contaminés par des bactéries communes pouvant causer des infections oculaires. L'emploi de médicaments ophtalmiques contaminés peut gravement endommager vos yeux, voire même provoquer une perte de vue subséquente. Si vous croyez que votre médicament pourrait être contaminé, ou si votre œil s'infecte, communiquez immédiatement avec votre médecin pour savoir si vous pouvez poursuivre le traitement avec ce flacon.

- L'embout compte-goutte est conçu pour ne dispenser qu'une seule goutte à la fois; par conséquent, il NE FAUT PAS agrandir le trou de l'embout compte-goutte.
- Lorsque vous aurez administré toutes les doses prescrites, il restera une quantité de Mylan-Timolol dans le flacon. Ne vous en inquiétez pas car une quantité excédentaire de Mylan-Timolol avait été rajoutée et vous aurez pris la quantité intégrale de Mylan-Timolol que votre médecin vous a prescrit. N'essayez pas de vider le flacon du médicament restant.
- Avisez votre médecin si vous portez des verres de contact. Dépendamment du type de lentille, votre médecin pourrait vous conseiller d'attendre au moins 15 minutes après l'application de Mylan-Timolol avant d'insérer vos verres de contact

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

- Tout médicament peut provoquer des effets indésirables ou inattendus, appelés effets secondaires. Vous ne présenterez pas nécessairement les effets secondaires mentionnés, mais si certaines réactions se manifestent, vous devrez peut-être consulter un médecin.
- Vous pouvez présenter des symptômes oculaires, tels une sensation de brûlure et des picotements, une sécheresse des yeux, une rougeur des yeux, une sensation de corps étranger dans l'œil ou des troubles visuels, telle une vision double.
- D'autres effets secondaires peuvent survenir, quoique rarement, et certains d'entre eux peuvent être graves. L'essoufflement fait partie de ces effets possibles.
- On a rapporté, quoique rarement, que le timolol augmentait la faiblesse musculaire chez certains patients présentant des symptômes de myasthénie grave.
- Votre médecin et votre pharmacien ont une liste complète des effets secondaires qui peuvent survenir avec l'utilisation de ce médicament. Avisez sans délai votre médecin ou votre pharmacien de tout symptôme inhabituel.

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

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

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

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des effets secondaires inattendus lors du traitement à Mylan-Timolol.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez à une température entre 15 et 30 °C (59 et 86 °F) dans un contenant hermétique et résistant à la lumière. Protégez contre le gel.

GARDEZ TOUS LES MÉDICAMENTS HORS DE LA PORTÉE DES ENFANTS.

**DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES
SOUPÇONNÉS**

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 0701D
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 DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit rédigée pour les professionnels de la santé :

- En communiquant avec le promoteur, Mylan Pharmaceuticals ULC, au 1-800-575-1379 ou
- En les téléchargeant du site Web de Mylan à l'adresse www.mylan.ca

Veillez consulter votre médecin ou votre pharmacien pour lui faire part de vos questions ou de vos préoccupations au sujet de l'affection dont vous êtes atteint(e).

Ce dépliant a été rédigé par
Mylan Pharmaceuticals ULC
Etobicoke (Ontario) M8Z 2S6

Dernière révision : Le 14 juillet 2010