

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrTEVA-TIMOLOL (maléate de timolol)

Comprimés de 5, 10 et 20 mg

USP

Antihypertenseur et
Antiangineux

Teva Canada Limitée
30, Novopharm Court
Toronto (Ontario)
M1B 2K9
www.tevacanada.com

Date de rédaction :
Le 6 mai 2011

N° de contrôle de la présentation : 147028

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr TEVA-TIMOLOL
(maléate de timolol)

Comprimés de 5 mg, 10 mg et 20 mg

USP

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Antihypertenseur et
Antiangineux

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

TEVA-TIMOLOL (maléate de timolol) est un bêtabloquant adrénergique.

Le mécanisme par lequel les bloqueurs des récepteurs bêta-adrénergiques exercent leur action antihypertensive reste à déterminer, mais les facteurs suivants peuvent entrer en ligne de compte :

- a) réduction du débit cardiaque par antagonisme compétitif de la tachycardie induite par la stimulation des récepteurs bêta du cœur par les catécholamines ;
- b) inhibition de la libération de rénine par les reins ;
- c) inhibition des centres vasomoteurs.

On n'a pas établi le mécanisme exact par lequel le maléate de timolol exerce son effet antiangineux, mais il est possible que cet agent bloque l'augmentation de la fréquence cardiaque, de la pression systolique ainsi que de la vélocité et de l'étendue de la contraction myocardique induite par les catécholamines, faisant ainsi diminuer les besoins du cœur en oxygène. Toutefois, l'augmentation de la longueur des fibres du ventricule gauche, de la pression télodiastolique et de la période d'éjection systolique peut entraîner une augmentation de la demande en oxygène. Lorsque l'action physiologique nette est avantageuse chez le patient angineux, le maléate de timolol retarde l'apparition de la douleur et diminue la fréquence et l'intensité des crises d'angine durant l'effort ou le stress. C'est ainsi que TEVA-TIMOLOL peut augmenter les capacités physiques et l'effort chez ces patients. Lors d'une étude multicentrique, le maléate de timolol a, dans une certaine mesure, produit des bienfaits thérapeutiques chez deux tiers des patients. Le maléate de timolol s'est avéré efficace pour la prévention secondaire chez des patients souffrant de cardiopathie ischémique qui ont survécu à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde. Le mécanisme de cet effet protecteur reste à élucider.

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques (moyenne \pm écart-type) de deux types de comprimés de maléate de timolol à 10 mg — TEVA-TIMOLOL (maléate de timolol) et Blocadren[®] —, mesurés dans le cadre d'une étude de biodisponibilité

comparative avec permutation des traitements chez des sujets ayant reçu une dose unique des médicaments.

Paramètres pharmacocinétiques du maléate de timolol

	TEVA-TIMOLOL (1 x 10 mg)	Blocadren® (1 x 10 mg)
ASC ₀₋₂₄ (ng•h/mL)	154,29 ± 97,41	150,94 ± 93,99
C _{max} (ng/mL)	30,90 ± 14,19	30,92 ± 13,97
t _{max} (h)	1,51 ± 0,60	1,58 ± 0,51
t _½ (h)	3,11 ± 0,96	3,03 ± 1,02

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

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

- a) Traitement des patients atteints d'hypertension légère à modérée. Habituellement, d'autres médicaments sont administrés en association avec le maléate de timolol, des diurétiques en particulier. Le maléate de timolol peut cependant être essayé comme agent initial unique si, de l'avis du médecin, le traitement devrait commencer par l'administration d'un bêtabloquant plutôt que par un diurétique.

La compatibilité entre le maléate de timolol et les diurétiques ou les vasodilatateurs périphériques a été prouvée et, en général, ce type d'association est plus efficace que le timolol seul. D'après l'expérience limitée que l'on possède, il n'existe pas d'incompatibilité entre le maléate de timolol et les autres agents antihypertenseurs.

TEVA-TIMOLOL n'est pas indiqué dans le traitement de l'urgence hypertensive.

- b) Traitement de l'angine de poitrine due à la cardiopathie ischémique.
- c) Traitement des patients cliniquement stables ayant survécu à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, afin de réduire la mortalité cardiovasculaire et le risque de nouvel infarctus. Dans une étude ayant démontré ces bienfaits, le traitement par le maléate de timolol a été amorcé 7 à 28 jours après la phase aiguë de l'infarctus. On ne dispose d'aucune donnée permettant de dire si pareils bienfaits peuvent être obtenus si le traitement commence plus tard.
- d) Traitement prophylactique de la migraine. TEVA-TIMOLOL n'est pas indiqué dans le traitement des crises aiguës de migraine.

CONTRE-INDICATIONS

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

- 1) Insuffisance cardiaque (voir MISES EN GARDE)
- 2) Insuffisance ventriculaire droite secondaire à une hypertension pulmonaire
- 3) Cardiomégalie importante
- 4) Bradycardie sinusale
- 5) Bloc AV du deuxième ou du troisième degrés
- 6) Choc cardiogénique
- 7) Rhinite allergique, bronchospasme (y compris l'asthme bronchique) ou BPCO grave (voir PRÉCAUTIONS)
- 8) Anesthésie par un agent qui produit une dépression du myocarde, p. ex., l'éther
- 9) Hypersensibilité au maléate de timolol

MISES EN GARDE

Insuffisance cardiaque

TEVA-TIMOLOL (maléate de timolol) doit être administré avec une prudence toute particulière chez les patients qui ont des antécédents d'insuffisance cardiaque. En effet, la stimulation sympathique jouant un rôle important dans le maintien de la fonction circulatoire en cas d'insuffisance cardiaque, son inhibition par un bêtabloquant comporte un risque de dépression accrue du myocarde, ce qui pourrait précipiter une insuffisance cardiaque.

Dans certains cas, la dépression continue du myocarde pendant une période prolongée peut entraîner une insuffisance cardiaque chez des patients n'ayant pas d'antécédents. Ce phénomène a été observé dans de rares cas avec le maléate de timolol. Il faut donc, dès les premiers signes ou symptômes d'insuffisance cardiaque imminente, procéder à une digitalisation complète du patient et(ou) lui administrer un diurétique et le surveiller de près. L'action du maléate de timolol est sélective, aussi l'effet inotrope des digitaliques sur le muscle cardiaque n'est pas bloqué. Par contre, étant donné que le maléate de timolol possède une action inotrope négative, son administration en concomitance avec des digitaliques peut réduire l'action inotrope positive de ces derniers. L'action dépressive du maléate de timolol sur la conduction AV s'ajoute à celle des digitaliques. L'administration de TEVA-TIMOLOL doit être interrompue en cas d'insuffisance cardiaque persistante (voir ci-dessous).

Interruption brusque du traitement par TEVA-TIMOLOL

Les patients présentant une cardiopathie ischémique doivent être mis en garde contre l'interruption brusque du traitement par TEVA-TIMOLOL. En effet, des cas d'infarctus du myocarde, d'arythmies ventriculaires ou de mort subite avec ou sans exacerbation préexistante de l'angine, ont été signalés chez de tels patients par suite de l'interruption brusque d'un traitement par bêtabloquants. Par conséquent, l'interruption du traitement par TEVA-TIMOLOL chez les patients atteints d'angine de poitrine ou ayant des antécédents d'infarctus du myocarde doit se faire graduellement, sur une période d'environ 2 semaines au cours de laquelle le patient sera observé de près, et pendant laquelle la dose sera administrée à la même fréquence. Si l'angine de poitrine s'aggrave de façon marquée, ou si une insuffisance coronarienne aiguë survient, on recommande de reprendre le traitement par TEVA-TIMOLOL le plus tôt possible, du moins temporairement.

Les mesures ci-dessus doivent être suivies chez les patients que l'on considère à risque de cardiopathie ischémique asymptomatique, car cette affection peut passer inaperçue.

En règle générale, les patients présentant une maladie pulmonaire obstructive chronique (p. ex., bronchite chronique, emphysème) légère à modérée ne devraient pas recevoir de bêtabloquants, en particulier s'il s'agit d'agents non sélectifs, comme le timolol (voir CONTRE-INDICATIONS). Mais si un tel patient doit recevoir du timolol, il faudra en ce cas administrer le médicament avec précaution et sous étroite surveillance médicale, car cet agent peut bloquer la bronchodilatation produite par la stimulation des récepteurs β -adrénergiques par les catécholamines endogènes (voir PRÉCAUTIONS).

Diverses éruptions cutanées et des cas de xérosis conjonctival ont été signalés avec les bêtabloquants, dont le maléate de timolol. Un syndrome grave (le syndrome oculo-muco-cutané — dont les signes comprennent une conjonctivite sèche, des éruptions psoriasiformes, une otite et une sérite sclérosante — s'est manifesté lors de l'administration prolongée d'un antagoniste des récepteurs β -adrénergiques. Bien que ce syndrome n'ait pas été observé avec le maléate de timolol, le médecin doit être conscient qu'une réaction de ce genre peut survenir, auquel cas il devra mettre fin au traitement.

Une bradycardie sinusale grave peut se manifester pendant l'utilisation de TEVA-TIMOLOL, le blocage des récepteurs β -adrénergiques ne s'opposant pas à l'activité vagale. Si tel est le cas, envisager l'administration d'atropine par voie intraveineuse, et si on ne constate aucune amélioration, administrer de l'isoprotérénol par voie intraveineuse également.

En diminuant les manifestations périphériques de l'hyperthyroïdie sans pour autant améliorer la fonction thyroïdienne, le maléate de timolol fait croire à tort que l'état des patients atteints de thyrotoxicose s'améliore. Le risque que le maléate de timolol aggrave l'insuffisance cardiaque doit être considéré avec une attention particulière. Le maléate de timolol ne perturbe pas les épreuves de la fonction thyroïdienne. On doit éviter d'interrompre brusquement l'administration de bêtabloquants, afin de prévenir la survenue d'une crise thyrotoxisque chez les patients présumés y être exposés.

PRÉCAUTIONS

Comme il peut bloquer la bronchodilatation produite par la stimulation des récepteurs β -adrénergiques par les catécholamines endogènes et exogènes, TEVA-TIMOLOL (maléate de timolol) doit être administré avec prudence chez les patients prédisposés aux bronchospasmes non allergiques (p. ex., bronchite chronique, emphysème).

Il peut être plus difficile de traiter une réaction de type allergique chez les patients qui prennent des bêtabloquants. En effet, ces derniers peuvent présenter une réaction plus grave en raison des effets pharmacologiques des bêtabloquants et des problèmes inhérents aux variations liquidiennes. L'épinéphrine doit être administrée avec prudence, car il se pourrait qu'elle n'exerce pas son action habituelle dans le traitement de l'anaphylaxie. Il est en effet possible que, d'une part, de plus fortes doses soient nécessaires pour enrayer le bronchospasme et que, d'autre part, ces mêmes doses entraînent une stimulation α -adrénergique excessive pouvant mener à une hypertension, à une bradycardie réflexe, à un bloc cardiaque et même à une potentialisation éventuelle du bronchospasme. Au lieu d'administrer de fortes doses d'épinéphrine, on peut recourir à des mesures de soutien énergiques, telles que l'administration parentérale de liquides et d'agonistes des récepteurs β , dont le salbutamol ou l'isoprotérénol (pour maîtriser le bronchospasme), et la norépinéphrine (pour maîtriser l'hypotension).

TEVA-TIMOLOL doit être administré avec prudence aux diabétiques (surtout ceux dont l'affection est labile) sous insulinothérapie ou hypoglycémiant oraux ou aux patients sujets à l'hypoglycémie spontanée. En effet, les β -bloquants adrénergiques peuvent masquer les signes et symptômes annonciateurs d'une hypoglycémie aiguë.

En cas de traitement concomitant par TEVA-TIMOLOL et un autre agent antihypertenseur, la posologie doit être personnalisée (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Les patients qui reçoivent TEVA-TIMOLOL en concomitance avec un agent qui diminue les stocks de catécholamines, comme la réserpine ou la guanéthidine, doivent être surveillés de près. En effet, cet agent causant un blocage de l'action des catécholamines, il peut en résulter une réduction excessive de l'activité sympathique basale.

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on emploie ce médicament en présence d'insuffisance hépatique ou rénale et effectuer des épreuves de laboratoire pertinentes à une fréquence appropriée. Étant donné que le maléate de timolol est excrété principalement par le rein, il peut être nécessaire de réduire la posologie en présence d'insuffisance rénale. L'administration d'une dose orale de maléate de timolol de 20 mg a causé une hypotension marquée chez des patients sous hémodialyse en raison d'insuffisance rénale grave.

On a signalé que le blocage bêta-adrénergique accentue la faiblesse musculaire causée par certains symptômes myasthéniques (p. ex., diplopie, ptosis et faiblesse généralisée). Seuls quelques rares cas d'augmentation de la faiblesse musculaire due au timolol ont été signalés chez certains patients présentant des symptômes myasthéniques.

Compte tenu des effets potentiels des bêtabloquants sur la pression sanguine et la fréquence cardiaque, ces agents doivent être utilisés avec prudence chez les patients qui souffrent d'insuffisance vasculaire cérébrale, et en cas de signe ou de symptômes évoquant une réduction du débit sanguin cérébral, il en envisager l'abandon.

Emploi durant une chirurgie urgente ou non urgente

La prise en charge des patients souffrant d'angine et devant subir une chirurgie urgente ou non pendant un traitement par bêtabloquant est controversée. D'un côté en effet, la capacité du cœur à répondre aux stimuli réflexes à médiation bêta-adrénergique est perturbée par le blocage des récepteurs bêta-adrénergiques, mais d'autre part, de graves complications peuvent survenir si l'administration de TEVA-TIMOLOL est interrompue brusquement (voir MISES EN GARDE). Certains patients sous bêta-bloquants ont présenté une hypotension grave et prolongée durant l'anesthésie. On a également signalé des cas où il a été difficile de rétablir et de maintenir les battements cardiaques.

Par conséquent, chez les patients angineux devant subir une chirurgie non urgente, l'administration de TEVA-TIMOLOL doit être interrompue graduellement, conformément aux recommandations indiquées dans la section Interruption brusque du traitement par TEVA-TIMOLOL (voir MISES EN GARDE). Selon les données actuellement disponibles, 48 heures après l'interruption du traitement, les effets cliniques et physiologiques du blocage bêta-adrénergique auront disparu.

Le métoprolol étant un inhibiteur compétitif des agonistes β -adrénergiques, en cas de chirurgie urgente, ses effets peuvent être abolis au besoin par l'administration de doses suffisantes de tels agonistes, comme l'isoprotérénol ou le lévartérénol.

Emploi durant la grossesse

TEVA-TIMOLOL ne doit pas être administré aux femmes enceintes, car ses effets n'ont pas été étudiés durant la grossesse chez l'être humain. Quel que soit le médicament utilisé chez une femme en âge de procréer, les effets bénéfiques potentiels doivent être mis en balance avec les risques qu'il comporte pour le fœtus.

Emploi durant l'allaitement

Le maléate de timolol étant excrété dans le lait maternel, la patiente doit interrompre l'allaitement si l'emploi du médicament est considéré comme indispensable.

Emploi chez les enfants

L'innocuité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies chez les enfants.

Interactions médicamenteuses

En raison de la possibilité d'effets additifs et de la production d'une hypotension et(ou) d'une bradycardie marquée — ce qui peut entraîner des vertiges, une syncope ou de l'hypotension

orthostatique —, les patients qui reçoivent du timolol en concomitance avec des agents qui diminuent les stocks de catécholamines, comme la réserpine, doivent être observés de près.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, a-t-on signalé, atténuent les effets antihypertenseurs des bêtabloquants. Par conséquent, lorsque ces deux types d'agents sont administrés en concomitance, il faut observer les patients de près, afin de confirmer l'obtention de l'effet thérapeutique désiré.

Il existe un risque d'hypotension, de trouble de la conduction AV et d'insuffisance ventriculaire gauche chez les patients qui reçoivent un bêtabloquant en concomitance avec un antagoniste du calcium par voie orale. En pareille situation, la nature de l'effet cardiovasculaire a tendance à dépendre du type de bloqueur des canaux calciques utilisé. Ainsi les dérivés dihydropyridiniques, comme la nifédipine, sont plutôt susceptibles de causer de l'hypotension, tandis que le vérapamil et le diltiazem ont davantage tendance à entraîner des perturbations de la conduction AV ou une insuffisance ventriculaire gauche lorsqu'ils sont utilisés en concomitance avec un bêtabloquant. Antagonistes du calcium oraux et bloqueurs des récepteurs β -adrénergiques peuvent être utilisés en concomitance si la fonction cardiaque est normale et qu'on fait preuve de prudence, mais cette combinaison doit être évitée chez ceux qui souffrent de dysfonctionnement cardiaque. Lorsque toutefois, dans certains cas exceptionnels, le médecin juge essentiel l'utilisation concomitante d'un bêtabloquant et d'un antagoniste du calcium en présence d'insuffisance cardiaque, le traitement combiné doit être amorcé graduellement, en milieu hospitalier, et sous observation rapprochée. Les patients sous bloqueurs des récepteurs β -adrénergiques ne doivent pas recevoir de bloqueurs des canaux calciques par voie intraveineuse.

L'utilisation concomitante de bêtabloquants et de digitaliques, avec du diltiazem ou du vérapamil, peut avoir des effets additifs et prolonger le temps de conduction AV.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les principaux effets secondaires du maléate de timolol, groupés par systèmes ou appareils corporels sont présentés ci-après.

Appareil cardiovasculaire

Insuffisance cardiaque chez 3 % à 4 % des patients (voir MISES EN GARDE). Effets consécutifs à la diminution du débit cardiaque, environ 4 %, comprenant notamment : syncope, vertiges, sensation de tête légère, hypotension orthostatique et diminution de l'irrigation rénale. Bradycardie grave chez environ 1 % des patients. Les effets indésirables moins fréquents comprennent les manifestations suivantes : allongement de l'intervalle PR, bloc AV du deuxième et du troisième degrés, arrêt sinusal (en cas de pathologie précédente du nœud SA), refroidissement des membres, phénomène de Raynaud, claudication ou paresthésie et hypotension, arrêt cardiaque, accident vasculaire cérébral, palpitations, arythmie, œdème, œdème pulmonaire, aggravation de l'insuffisance artérielle, aggravation de l'angine de poitrine, vasodilatation.

Hématologie

Purpura non thrombocytopénique.

Appareil respiratoire

Environ 10 % des patients ont présenté de la dyspnée et 1 % un bronchospasme ; rare possibilité de laryngospasme, râles, toux.

Système nerveux central

L'effet le plus fréquent est la céphalée. Moins fréquents sont la sensation de tête légère, la somnolence, les vertiges, l'acouphène, l'anxiété, la faiblesse, la sédation, l'insomnie et la dépression mentale. Rarement : rêves d'apparence réelle, cauchemars, nervosité, diminution de la concentration, hallucinations, rêves plus nombreux, diminution de la libido.

Réactions allergiques/dermatologiques (voir MISES EN GARDE)

Cas occasionnels d'éruptions cutanées, comprenant un cas d'éruptions psoriasiformes signalé jusqu'à présent et prurit ; un cas de dermatite exfoliative a été signalé ; irritation cutanée, augmentation de la pigmentation, transpiration.

Appareil digestif

Diarrhée chez environ 5 % des patients et vomissements chez environ 4 % ; constipation, malaises épigastriques, nausées, dyspepsie et hépatomégalie sont moins fréquents.

Sens classiques

Acouphène, troubles de la vue, diplopie, ptosis, irritation oculaire, xérophtalmie.

Appareil génito-urinaire

Impuissance, troubles de la miction.

Organisme entier

Asthénie, fatigue, douleur thoracique, douleur dans les membres, diminution de la tolérance à l'effort, perte de poids.

Appareil locomoteur

Arthralgie.

Système endocrinien

Hypoglycémie, hyperglycémie.

Épreuves de laboratoire

Sont survenues une légère augmentation de l'azote uréique du sang, de la SGPT, du potassium et de l'acide urique sériques et une légère diminution de l'hémoglobininémie et l'hématocrite.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Les signes les plus fréquents du surdosage sont la bradycardie, l'hypotension, le bronchospasme ou l'insuffisance cardiaque aiguë. L'administration de maléate de timolol doit être interrompue dans tous les cas de surdosage et, en pareille situation, le patient doit être surveillé de près. Les mesures thérapeutiques suivantes sont également conseillées.

- 1) Lavage gastrique.
- 2) Bradycardie : Possibilité d'administrer 0,25 mg à 2,0 mg de sulfate d'atropine par voie intraveineuse pour induire un blocage vagal. Si la bradycardie persiste, administrer du chlorhydrate d'isoprotérénol avec prudence, par voie intraveineuse. L'emploi d'un stimulateur cardiaque peut être envisagé dans les cas rebelles.
- 3) Bloc cardiaque (du 2^e degré ou complet) : Isoprotérénol ou stimulateur cardiaque intraveineux.
- 4) Insuffisance cardiaque aiguë : Amorcer le traitement habituel sans délai avec administration de digitaliques, de diurétiques et d'oxygène. L'administration d'aminophylline par voie intraveineuse est recommandée dans les cas rebelles. Cette intervention peut être suivie, au besoin, par l'administration de chlorhydrate de glucagon, mesure qui a été rapportée comme étant utile.
- 5) Hypotension : Possibilité d'administrer un vasopresseur sympathomimétique, tel que le lévartérénol ou l'épinéphrine (voir PRÉCAUTIONS en ce qui concerne l'utilisation de l'épinéphrine). L'administration de chlorhydrate de glucagon a été rapportée comme étant utile dans les cas rebelles.
- 6) Bronchospasme : Possibilité d'administrer du chlorhydrate d'isoprotérénol. L'ajout d'aminophylline à ce traitement peut être envisagé.
- 7) Hypoglycémie : Administrer du glucose par voie intraveineuse et(ou) du glucagon par voie intramusculaire.

Comme le montre une étude *in vitro* effectuée avec du timolol marqué au ¹⁴C, le timolol est facilement éliminé du plasma ou du sang entier humains par hémodialyse. Par contre, une étude a montré qu'il n'est pas dialysable chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Comme TEVA-TIMOLOL (maléate de timolol) est un antagoniste compétitif de l'isoprotérénol, l'administration de doses massives d'isoprotérénol devrait pouvoir contrecarrer les effets de

l'administration de doses excessives de TEVA-TIMOLOL. Le cas échéant cependant, il ne faut pas négliger les complications du surdosage d'isoprotérénol, telles que tachycardie, céphalées, rougeur de la peau, arythmies, nausées, faiblesse, tremblements et sudation.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Hypertension

TEVA-TIMOLOL (maléate de timolol) peut être utilisé seul, mais d'autres antihypertenseurs lui sont généralement associés, en particulier des diurétiques thiazidiques (voir INDICATIONS).

La posologie doit toujours être personnalisée, conformément aux lignes directrices suivantes.

La dose initiale de TEVA-TIMOLOL recommandée lorsque le patient reçoit déjà d'autres agents antihypertenseurs est de 5 à 10 mg deux fois par jour. Cette dose peut être augmentée par paliers de 5 mg deux fois par jour à intervalles de deux semaines si aucune réponse satisfaisante n'est obtenue après une à deux semaines. La dose quotidienne ne doit pas dépasser 60 mg.

La dose initiale est de 10 mg deux fois par jour lorsque TEVA-TIMOLOL est utilisé seul, et, au besoin, elle peut être augmentée de la même manière que ci-dessus.

La dose totale devrait être administrée le matin si les symptômes sont suffisamment bien maîtrisés avec une dose quotidienne de 20 mg ou moins, car les études montrent que ce schéma posologique donne une réponse satisfaisante.

Angine

La gamme posologique recommandée est de 15 à 45 mg de TEVA-TIMOLOL par jour. La plupart des patients répondent bien à une dose quotidienne de 35 à 45 mg. La dose initiale recommandée est de 5 mg deux ou trois fois par jour, mais, selon la réponse, il peut être nécessaire d'augmenter la posologie. La première fois, la posologie ne doit pas être majorée de plus de 10 mg par jour en doses fractionnées. Par la suite, on s'en tiendra à 15 mg par jour tout au plus, également en doses fractionnées. La dose quotidienne totale ne doit pas être dépasser 45 mg et un intervalle d'au moins trois jours doit être respecté entre chaque augmentation posologique.

Une fois passée la période d'ajustement posologique, certains patients peuvent répondre adéquatement à un traitement d'entretien biquotidien.

Prophylaxie de la cardiopathie ischémique

La dose d'entretien pour la prévention à long terme chez les patients ayant survécu à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde est de 10 mg deux fois par jour. La dose initiale est de 5 mg *bid*, et le patient doit être observé de près. Si aucun effet indésirable ne s'est produit après deux jours, on recommande de porter la posologie à 10 mg deux fois par jour. Dans les études ayant évalué ses effets, le traitement par le maléate de timolol a été amorcé 7 à 28 jours après la phase aiguë de l'infarctus.

Migraine

La posologie doit être individualisée. La dose de TEVA-TIMOLOL recommandée pour la prévention de la migraine est de 10 mg deux fois par jour. La gamme posologique est de 10 à 30 mg par jour. Si aucune réponse satisfaisante n'est obtenue après 6 à 8 semaines de traitement à la posologie maximale recommandée, l'administration de TEVA-TIMOLOL doit être interrompue.

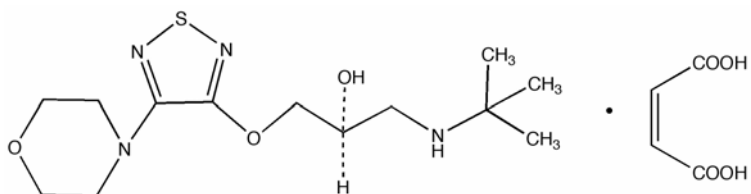
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination courante : maléate de timolol

Dénomination systématique : (Z)-2-Butènedioate de 1-[(1,1-diméthyléthyl)amino]-3-[[4-(4-morpholiny)-1,2,5-thiadiazol-3-yl]oxy]-2-propanol (1:1)

Formule développée :



Formule et masse moléculaires : $C_{13}H_{24}N_4O_3S \cdot C_4H_4O_4$; 432,49

Description : Poudre blanche ou presque blanche, inodore ou à peu près inodore, entièrement soluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol et dans le méthanol, peu soluble dans le chloroforme et le propylèneglycol et insoluble dans l'éther et le cyclohexane. Le point de fusion du maléate de timolol est de 201,5 °C à 202,5 °C et son pKa est de 9 en solution aqueuse à 25 °C.

STABILITÉ ET RECOMMANDATION CONCERNANT LA CONSERVATION

Conserver dans un contenant hermétique opaque entre 15° et 30 °C. Conserver les doses unitaires à l'abri de l'humidité et de la lumière, entre 15° et 25 °C.

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

TEVA-TIMOLOL (maléate de timolol) est offert dans les teneurs suivantes :

5 mg : Chaque comprimé à bord biseauté plat de forme ronde et de couleur blanche portant l'inscription « **no|vo** » gravée d'un côté et le chiffre « **5** » de l'autre contient 5 mg de maléate de timolol.

10 mg : Chaque comprimé à bord biseauté plat de forme ronde et de couleur bleu pâle portant l'inscription « **no|vo** » gravée d'un côté et le chiffre « **10** » de l'autre contient 10 mg de maléate de timolol.

20 mg : Chaque comprimé bleu pâle en forme de capsule portant l'inscription « **no|vo** » gravée d'un côté et le chiffre « **20** » de l'autre contient 20 mg de maléate de timolol.

Offert en flacons de 100 et 500 comprimés et en boîtes de 100 doses unitaires.

PHARMACOLOGIE

Pharmacocinétique

Chez l'animal, le timolol est absorbé et métabolisé rapidement, après quoi il est excrété efficacement. La quantité récupérée dans l'urine et les fèces étant essentiellement la même après l'administration par voie orale de ¹⁴C-timolol qu'après l'administration par voie intraveineuse, il semble que le produit soit complètement absorbé par voie orale. Les organes contenant les plus grandes concentrations sont l'intestin grêle, le rein et le foie.

Chez l'homme, l'administration orale du maléate de timolol donne lieu à une absorption rapide. En effet, le timolol est décelable dans le plasma dès après une demi-heure, et les taux persistent pendant 6 à 12 heures. Il faut environ une à deux heures pour que les concentrations plasmatiques atteignent leur maximum. La demi-vie plasmatique du médicament est d'environ 3 à 4 heures. Le timolol et ses métabolites sont excrétés principalement par le rein. Les concentrations plasmatiques observées après l'administration intraveineuse sont environ deux fois plus élevées que celles auxquelles donne lieu l'administration orale, ce qui indique que l'agent subit un métabolisme de premier passage d'environ 50 %.

Le timolol subit un métabolisme important chez l'homme, les métabolites majeurs étant le 1-*tert*-butylamino-[4-(*N*-2-hydroxyéthylglycolamido)-1,2,5-thiadiazol-3-yl-oxy]-2-propanol (30 %), un dérivé de l'éthanolamine (10 %) et un dérivé de l'acide lactique (10 %). Environ 20 % d'une dose de 0,1 mg/kg a été excrétée telle quelle dans l'urine. L'excrétion se fait principalement par voie rénale et au bout de 24 heures, 68 % du médicament se retrouve dans les urines. Environ 5 % du produit sont éliminés dans les fèces.

Le rapport de la concentration plasmatique à la concentration dans le liquide amniotique était d'environ 10:1 (1,5 p/r à 0,17 µg/mL respectivement) à l'issue de l'administration d'une dose de 7,3 mg/kg de ¹⁴C-timolol à des rates gravides (le 19^e jour de la gestation). La concentration était de 0,13 µg/g dans le placenta et de 0,31 µg/g dans l'ensemble du fœtus. Le lait de rates lactantes ayant reçu une dose comparable contenait 1,79 µg/mL (concentration plasmatique de 1,45 µg/mL).

Des études sur la distribution des médicaments ont examiné le comportement du timolol à l'égard de la barrière hémato-encéphalique après l'administration d'une dose unique et de doses multiples. Chez le rat, la concentration des métabolites du timolol dans le cerveau n'a que légèrement augmenté après quatre jours d'administration consécutifs. Chez le chien, la concentration de timolol observée dans le LCR était environ 3 fois moins élevée que la concentration plasmatique.

Effets sur la fonction cardiovasculaire

Chez le chien anesthésié, l'administration intraveineuse de 10 ou de 40 mg/kg de timolol a produit une réduction significative du débit cardiaque ainsi qu'une augmentation de la résistance vasculaire périphérique calculée, sans modifier grandement le volume d'éjection.

L'administration préalable d'un ganglioplégique a aboli cet effet, ce qui donne à penser que la réduction du débit cardiaque est due à une diminution de la stimulation sympathique du cœur plutôt qu'à la dépression directe du myocarde.

Chez l'animal, l'administration intraveineuse de timolol a contrecarré efficacement l'action vasodépressive et cardiaque (inotrope et/ou chronotrope) de l'isoprotérénol administré par voie intraveineuse, de même que la stimulation des nerfs du système cardioaccélérateur (par les catécholamines endogènes).

Chez l'homme, l'administration d'une dose orale unique de 5 mg de timolol a bloqué les effets chronotrope et inotrope dus à l'administration d'isoprotérénol exogène. De même, le timolol a provoqué une réduction de la tachycardie réflexe à médiation sympathique provoquée par l'inhalation de nitrate d'amyle ainsi qu'une réduction de la tachycardie consécutive à l'expiration forcée dans la manœuvre de Valsalva. À cette dose, il a fallu moins de 30 minutes pour que la fréquence cardiaque diminue de 20 %, en positions assise ou debout. Cet effet a culminé au bout de 45 à 90 minutes et au bout de 6 heures, la récupération n'était pas encore complète.

L'administration intraveineuse de maléate de timolol à des volontaires normaux a également entraîné une réduction dose-dépendante de la tachycardie induite par l'effort. Une réduction maximale de 11 % a été obtenue après l'administration d'une dose de 1,0 mg. L'administration d'une dose de 0,25 mg a réduit de façon efficace l'augmentation du débit sanguin produite dans l'avant-bras par l'administration intraveineuse d'isoprotérénol.

Les études menées chez les animaux montrent que le timolol inhibe efficacement les arythmies induites par l'épinéphrine chez le chien sous hydrocarbures et qu'il permet de maîtriser efficacement les arythmies ventriculaires provoquées par l'administration intracoronarienne d'un agent sclérosant (tétrafluorohexachlorobutane). Aucune modification de la présentation des arythmies ou de la dose létale de ouabaïne intraveineuse n'a été observée, non plus que de réduction des arythmies ventriculaires après ligature des coronaires chez le chien.

Le timolol n'a pas d'incidence sur les arythmies induites par la ouabaïne et n'a pas d'activité anesthésique locale (témoin le fait que l'administration de la dose la plus élevée possible [65 mg/mL] ne produit pas d'activité anesthésique locale chez la souris), ce qui suggère qu'il n'a pas d'effet stabilisant (de type quinidine) sur la membrane.

L'administration de doses considérablement plus élevées que celles nécessaires pour produire un blocage bêta-adrénergique dans le système cardiovasculaire du chien anesthésié n'entraîne aucune activité sympathomimétique. De même, l'administration intraveineuse de doses de timolol permettant d'abolir complètement l'effet cardioaccélérateur de l'isoprotérénol n'a pas d'effet stimulant sur le myocarde de chats réserpinisés.

Chez le lapin, l'administration intraveineuse de timolol a produit une diminution significative de 49 %, par rapport au niveau témoin, de l'activité de la rénine plasmatique. Une corrélation

significative a été observée entre la réduction de la pression sanguine moyenne et la variation de l'activité de la rénine plasmatique. La libération de rénine induite par l'isoprotérénol a également été inhibée par le maléate de timolol.

Chez l'homme, l'administration de doses orales de timolol de 10 à 45 mg par jour a entraîné une réduction significative des concentrations basales de rénine plasmatique chez les hypertendus, mais non chez les sujets normaux.

Effets sur la fonction respiratoire

L'administration de timolol chez le chien anesthésié a réduit ou aboli l'effet bronchodilatateur de l'isoprotérénol sur la bronchoconstriction induite par l'histamine. La dose ayant produit cet effet est la même que celle qui contrecarre les effets cardiaques de l'isoprotérénol. L'administration d'une dose unique de timolol de 10 mg par voie orale chez 12 volontaires normaux a entraîné une réduction légère (1,8 %) mais significative du volume expiratoire maximum seconde (VEMS) sans provoquer de dyspnée.

Chez certains patients, l'augmentation de la résistance des voies aériennes causée par le blocage bêta-adrénergique au niveau des bronches et des bronchioles peut être potentiellement dangereuse (voir CONTRE-INDICATIONS et PRÉCAUTIONS).

Autres effets

Chez le chien, l'administration préalable de timolol en doses suffisantes pour bloquer les effets chronotrope et dépresseur de l'isoprotérénol a bloqué de manière efficace les effets métaboliques de l'isoprotérénol administré par voie intraveineuse, comme l'augmentation des concentrations sanguines de glucose, d'acides gras libres et d'acide lactique.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Si l'on en juge à la DL_{50} sur 14 jours, le lapin est plus sensible au timolol que la souris ou le rat, et les jeunes rats, plus que les rats adultes. Chez chacune de ces espèces, le décès a été précédé d'une diminution de l'activité, de bradypnée et de convulsions cloniques. L'alimentation a eu une incidence sur la toxicité aiguë, la DL_{50} étant plus faible chez les rats à jeun. Le tableau ci-après résume les données sur la mortalité. Les DL_{50} ont été déterminés à partir d'au moins 5 doses, et pour chacune, 10 animaux par dose ont été utilisés.

Espèce animale	Sexe	Voie d'administration	DL ₅₀ (mg/kg)
Souris CFIS	M	PO	1190
	F	IV	222
Rat CRCD ^a	M	PO	947
	F	PO	900
	M	IP	390
	F	IP	383
Rat CRCD ^b	M	PO	1040
	F	PO	969
	M/F	IP	409
Rat CRCD ^c	M/F	PO	241
Lapin NZ	M/F	IP	485

a Jeunes adultes (d'environ 5 semaines).

b Petits en sevrage (d'environ 3 semaines).

c Nouveau-nés (d'environ 24 heures).

Les souris avaient 6 à 7 semaines et les lapins 12 à 15 semaines.

Les signes de toxicité se sont manifestés immédiatement après l'administration dans le cas de la voie intraveineuse, et 10 à 30 minutes après dans le cas des voies orale, intrapéritonéale et sous-cutanée. Les signes observés comprenaient le larmolement, l'ataxie, des tremblements et de la bradypnée.

Les études sur les interactions médicamenteuses orales dans lesquelles le maléate de timolol a été administré en concomitance avec du probénécide, de la méthildopa, de l'hydralazine, de l'hydrochlorothiazide ou du tolbutamide chez la souris ont montré que ces agents n'ont pas d'incidence sur la toxicité du maléate de timolol. Chez le chien, le timolol n'a pas d'effet sur l'hypoprothrombinémie induite par la bishydroxycoumarine.

Toxicité subaiguë

Rat

Au cours de la première semaine d'une étude de sept, une salivation excessive de fréquence dose-dépendante a été observée 5 à 10 minutes après l'administration du composé (100 à 400 mg/kg). À l'autopsie, l'examen du poids des organes a révélé une augmentation significative de la masse des reins, de la rate et du foie chez certains des animaux traités. Aucune altération morphologique n'a été observée qui pût expliquer l'augmentation du poids des organes, excepté dans le cas de la rate, où une congestion a été notée. Ptyalisme, tremblements musculaires et pâleur transitoire des membres ont été observés chez les rats ayant reçu 1 gramme par jour pendant 8 semaines.

Chien

L'administration de doses de 200 mg/kg ou plus a causé le décès de certains animaux. Une néphrose tubulaire de faible degré et la présence de rares cylindres hyalins dans les tubes collecteurs et les tubes contournés ont été observées chez l'un des deux chiens ayant reçu la dose de 100 mg/kg/jour et chez les deux chiens ayant reçu celle de 400 mg/kg/jour. De petits foyers de dégénérescence et de régénérescence tubulaires ont été notés dans certaines des zones néphrotiques. Phénomène semblable, une légère dégénérescence multifocale des tubes collecteurs

a été observée dans la médulla des deux reins d'un des quatre chiens ayant reçu le médicament au cours d'une étude de 15 jours sur la toxicité intraveineuse du produit.

Toxicité chronique

Rat

L'administration de doses orales de timolol de 5, 10 et 25 mg/kg/jour pendant une période allant jusqu'à 67 semaines n'a entraîné aucun décès ni signe physique ou oculaire attribuables au médicament.

Chien

Aucun effet indésirable n'a été observé à l'issue de 54 semaines d'administration de doses orales de timolol allant jusqu'à 25 mg/kg/jour à des beagles. Les critères d'évaluation comprenaient l'examen des signes physiques, la mesure du poids, de la consommation de nourriture, l'enregistrement d'ECG, des épreuves de sang, des tests de biochimie clinique, des analyses d'urine, des examens ophtalmoscopiques et une autopsie (examens macroscopique et microscopique des tissus et mesure du poids des organes). Une légère hyperplasie focale de l'épithélium transitionnel des bassins du rein a été observée chez l'un des chiens ayant reçu la dose de 25 mg/kg/jour.

Reproduction et tératologie

Souris et lapin

Les études sur le pouvoir tératogène n'ont pas mis en évidence de potentiel tératogène aux doses de 2 à 50 mg/kg/jour, mais leurs résultats laissent croire que le produit pourrait être embryotoxique à la dose la plus élevée.

Rat

L'administration de doses orales de maléate de timolol de 4 à 100 mg/kg/jour n'a pas eu d'incidence négative sur la fécondité des rats mâles et des rats femelles, non plus que sur leurs performances de reproduction ou sur le développement de leurs petits.

Pouvoir carcinogène

Rat

Une augmentation significative de la fréquence des phéochromocytomes de la médullosurrénale (malins ou bénins et malins) a été observée à l'issue de deux ans d'administration orale du produit à des rats Charles Rivers CD chez les animaux qui ont reçu la dose la plus élevée administrée dans le cadre de cette étude sur le pouvoir carcinogène, soit 30 mg/kg/jour. Aucun effet indésirable n'a été observé à la dose de 100 mg/kg/jour ou moins.

Souris

Une augmentation significative de la fréquence d'adénocarcinomes mammaires, de polypes utérins et de tumeurs pulmonaires a été observée à l'issue de deux ans d'administration orale du produit à des souris Charles Rivers CD-1 chez les animaux qui ont reçu la dose la élevée de 500 mg/kg/jour administrée dans le cadre de cette étude sur le pouvoir carcinogène. Aucun effet indésirable n'a été observé à la dose de 50 mg/kg/jour ou moins.

En ce qui a trait aux tumeurs mammaires chez la souris, l'augmentation de leur fréquence a été associée à une augmentation des taux sériques de prolactine en association avec l'administration du médicament. La prolactine étant reconnue comme carcinogène mammaire chez les rongeurs, il est probable que le nombre excessif de tumeurs constatées soit dû à cette augmentation des taux. Comme l'administration de doses thérapeutiques ne fait pas augmenter les taux de prolactine chez l'être humain, on ne s'attend pas à ce que le risque de cancer du sein soit plus élevé chez les patientes qui reçoivent ce médicament.

En ce qui a trait à l'augmentation du taux de phéochromocytomes chez les rats mâles et à la hausse du taux de tumeurs pulmonaires et utérines chez les souris femelles, il semble, d'après l'examen des données chez les témoins historiques, que l'augmentation du nombre de cas observée chez les animaux ayant reçu les doses les plus élevées n'ait pas de relation avec l'administration du timolol.

Pouvoir mutagène

Le pouvoir mutagène du timolol a été évalué *in vivo* (souris) au moyen du test des micronoyaux ainsi que d'un essai cytogénétique (doses orales allant jusqu'à 800 mg/kg pour chaque épreuve) et *in vitro*, au moyen d'un essai de transformation néoplasique (jusqu'à 100 µg/mL) ainsi que du test de Ames (jusqu'à 10 000 µg/boîte de Pétri). Seul le test de Ames a donné lieu de penser que le timolol pourrait être mutagène. En effet, dans chacune des sept épreuves réalisées avec la souche test TA 100, la concentration de timolol la plus élevée employée, soit 5000 ou 10 000 µg/boîte de Pétri, a été associée à une augmentation statistiquement significative du nombre de révertants observés. Le rapport entre le nombre de révertants observé avec la culture test et celui observé avec la culture témoin n'a cependant jamais atteint la valeur de 2.

RÉFÉRENCES

1. Achong MR, Piafsky KM, Ogilvie RI. Comparison of cardiac effects of timolol and propranolol. *Clin Pharmacol Ther* 1975; 18:276-86.
2. Achong MR, Piafsky KM, Ogilvie RI. The effects of timolol (MK-950) and propranolol on peripheral vessels in man. *Clin Pharmacol Ther* 1975;17:228.
3. Attalla FM, Saheb WH, Randall RF, Dorian WD. Timolol (Blocadren) postmarketing surveillance program in hypertension. *Curr Ther Res* 1981;29:423-37.
4. Brallovsky D. Timolol maleate (MK-950). A new beta blocking agent for the prophylactic management of angina pectoris. A multicentre, multinational, cooperative trial. In: Magnani B, ed. *Beta-adrenergic blocking agents in the management of hypertension and angina pectoris*. New York, Raven Press, 1974; 117-37.
5. Brogden RN, Speight TM, Avery GS. Timolol: A preliminary report of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in angina and hypertension. *Drugs* 1975; 9:164-77.
6. Dunn FG, Frohlich ED. Pharmacokinetics, mechanisms of action, Indications and adverse effects of timolol maleate, non-selective beta-adrenergic blocking agent. *Pharmacotherapy* 1981; 1:188-200.
7. Fidler J, Smith V, De Swiet M. Excretion of oxprenolol and timolol in breast milk. *Br J Obstet Gyn* 1983; 90:961-5.
8. Franciosa JA, Freis ED, Conway J. Antihypertensive and hemodynamic properties of the new beta-adrenergic blocking agent timolol. *Circulation* 1973; 48:118-24.
9. Frohlich ED, Lohmoller G. A comparison to timolol and propranolol in hypertension. In: Magnani B. ed. *Beta-adrenergic blocking drugs in the management of hypertension and angina pectoris*. New York, Raven Press, 1974; 45-58.
10. Griffiths BE, Creagh FM, Lazarus JR, Kadury S. Effect of timolol on clinical features and echocardiographic assessment of left ventricular function in hyperthyroidism. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 16:609-14.

11. Hall RA, Robson RD, Share NN. Timolol maleate, a new B-adrenergic receptor blocking agent. *Arch Int Pharmacodyn* 1975; 213:251-63.
12. Hall RA, Robson RD, Share NN. A new potent beta adrenergic blocking agent, 3-morpholino-4-(3-t-butylamino-2-hydropropoxy)-1,2,5-thiadiazole hydrogen maleate. *Proc Can Fed Biol Soc 13th Annual Meeting, Montreal, June 9-12, 1970*, p. 33.
13. Leary WP, Coleman AJ; The treatment of angina pectoris with Blocadren (timolol maleate/MSD). In: Magnani B. ed. *Beta-adrenergic blocking drugs in the management of hypertension and angina pectoris*. New York, Raven Press. 1974; 139-46.
14. Lydtin H, Schuchard J, Wober W, et al, The effect of timolol on renin, angiotensin II, plasma catecholamines and blood pressure in the human. In Magnani B, ed. *Beta-adrenergic blocking agents in the management of hypertension and angina pectoris*. New York. Raven Press, 1974; 81-93.
15. Norwegian Multicenter Study Group. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *New Engl J Med* 1981; 304:801-7.
16. Novack GD. Ophthalmic beta-blockers since timolol. *Surv Ophthalmol* 1987; 31:307-27.
17. Ogilvie RI, MacLeod S, Fernandez P, McCullough W. Timolol in essential hypertension. In Magnani B, ed. *Beta-adrenergic blocking agents in the management of hypertension and angina pectoris*. New York, Raven Press, 1974; 31-43.
18. Pyorala K, Mattila S, Leirisalo M, Toivonen S. A new beta-adrenergic blocking drug, timolol maleate, in combination with hydrochlorothiazide in the treatment of arterial hypertension. In Magnani B, ed. *Beta-adrenergic blocking agents in the management of hypertension and angina pectoris*. New York. Raven Press, 1974; 59-70.
19. Scriabine A, Torchiana ML, Stavorski JM, et al. Some cardiovascular effects of timolol, a new beta adrenergic blocking agent. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1973; 205:76-93.
20. Tfelt-Hansen P, Standnes B, Kangasneimi P, et al, Timolol vs. propranolol vs, placebo in common migraine prophylaxis: a double-blind multicenter trial. *Acta Neurol Scand* 1984; 69:1-8.

21. Tocco DJ, Clinschmidt BV, Duncan AEW. et al. Uptake of the beta adrenergic blocking agents propranolol and timolol by rodent brain: relationship to central pharmacological actions. *J Cardiovasc Pharmacol* 1980; 2:133-53.
22. Tocco OJ, Duncan AEW, deLuna FA, Hucker HB, Gruber VF, Vandenneuvel WJA. Physiological disposition and metabolism of timolol in man and laboratory animals. *Drug Metab Dispos* 1975; 3:361-70.
23. Ulrych M, Franciosa JA, Conway JF. Comparison of a new beta-adrenergic blocker (MK-950) and propranolol in man. *Clin Pharmacol Ther* 1972; 13:232-8.
24. Villa I, Dagenais GR, Dorian WD, Burford RG. Effects of timolol on exercise tolerance in patients with angina pectoris. In Magnani B, ed. *Beta-adrenergic blocking agents in the management of hypertension and angina pectoris*. New York. Raven Press, 1974; 153-66.
25. United States FDA Summary Basis for Approval Documents for Timolol Maleate. NDA;s 18-017/18-061, Rockville, Maryland, November 1981.
26. AHFS Drug Information 1988. American Society of Hospital Pharmacists Inc., Bethesda. MD. U.S.A., 1988; 852-4.
27. Compendium of Pharmaceuticals and Specialities 1987 (CPS). Twenty-Second Edition, Canadian Pharmaceutical Association. 1987; 474-7.
28. Physicians' Desk Reference, 42nd Edition. Oradell, NJ, U.S.A., 1988;1291-3.
29. USP XXI. 16th Edition 1985. United States Pharmacopeial Convention Inc., Rockville, MD, U.S.A., 1985; 1063-4.
30. Monographie de Blocadren[®], 13 décembre 1985.
31. Étude de biodisponibilité comparative des comprimés de maléate de timolol chez des volontaires sains. Août 1988. Données internes de Teva Canada Limitée, Toronto, Ontario.