

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

 APO-TIMOP GEL
(Collyre gélifiant de maléate de timolol)

0,25 % et 0,5 %

Collyre stérile

TRAITEMENT DE L'HYPERTONIE OCULAIRE

APOTEX INC.
150 Signet Drive
Weston, Ontario
M9L 1T9

DATE DE RÉVISION :
18 août 2008

Numéro de contrôle : 117778

Table des matières

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	3
SOMMAIRE DES INFORMATIONS SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	8
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	9
SURDOSE	10
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	11
RANGEMENT ET STABILITÉ	12
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT ..	12
PARTIE II: INFORMATIONS SCIENTIFIQUES	13
INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	13
ESSAIS CLINIQUES	13
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	14
TOXICOLOGIE	15
RÉFÉRENCES	18
PARTIE III: INFORMATIONS DESTINÉES AUX CONSOMMATEURS	20

APO-TIMOP GEL

(Collyre gélifiant de maléate de timolol)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

SOMMAIRE DES INFORMATIONS SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme / concentration	Ingrédients non médicinaux importants
Ophthalmique	Collyre à 0,25 % et 0,5%	Bromure de benzododécinium <i>Voir la liste complète des ingrédients dans FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

APO-TIMOP GEL (collyre gélifiant de maléate de timolol) est indiqué pour réduire la pression oculaire.

Les études cliniques ont démontré que le collyre gélifiant de maléate de timolol réduisait la pression oculaire chez :

- les patients atteints de glaucome chronique à angle ouvert
- les patients atteints d'hypertension oculaire
- les patients aphaques atteints de glaucome, y compris ceux qui portent des lentilles cornéennes
- les patients atteints de glaucome à angle fermé avec antécédents de fermeture spontanée ou iatrogénique de l'angle iridocornéen de l'autre œil, chez qui il faut réduire la pression oculaire (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

CONTRE-INDICATIONS

- Bronchospasme, dont asthme ou antécédent d'asthme ou de maladie chronique obstructive chronique.
- Bradycardie sinusale; bloc AV du 2^e ou du 3^e degré; insuffisance cardiaque franche; choc cardiogénique.
- Hypersensibilité à l'un des ingrédients du produit (la liste complète des ingrédients se trouve à la section FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie du produit).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Comme tous les produits ophtalmiques topiques, le présent médicament peut être absorbé par l'organisme. Les effets indésirables retrouvés avec les bêta-bloquants généraux peuvent se produire après administration topique.

Le collyre gélifiant de maléate de timolol doit être utilisé avec prudence chez les patients sujets à l'hypoglycémie spontanée ou chez les diabétiques (labiles, particulièrement) recevant de l'insuline ou des hypoglycémifiants oraux. Les bêta-bloquants peuvent masquer les signes et symptômes de l'hypoglycémie aiguë.

Dans le glaucome à angle fermé, l'objectif immédiat du traitement est de rouvrir l'angle iridocornéen. Il faut pour cela contracter la pupille à l'aide d'un myotique. Le maléate de timolol n'a pratiquement aucun effet sur la pupille. Lorsque l'on utilise le collyre gélifiant de maléate de timolol pour réduire la pression oculaire dans le glaucome à angle fermé, il faut lui associer un myotique et non l'utiliser seul.

Avant d'instaurer un traitement au collyre gélifiant de maléate de timolol, toute insuffisance cardiaque doit être maîtrisée. Il faut surveiller l'apparition de signes d'insuffisance cardiaque et vérifier la fréquence cardiaque chez les patients ayant des antécédents de maladie cardiaque grave.

Des réactions respiratoires et cardiaques ont été rapportées après administration de collyre de maléate de timolol, y compris des décès attribuables à un bronchospasme chez des asthmatiques et, rarement, des décès reliés à une insuffisance cardiaque. Ces réactions sont également des complications potentielles d'un traitement au collyre gélifiant de maléate de timolol.

En raison des effets possibles des bêta-bloquants 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 instauration d'un traitement au collyre gélifiant de maléate de timolol, il faudrait songer à une solution de rechange.

Système endocrinien et métabolisme

Thyréotoxicose

Les bêta-bloquants peuvent masquer certains signes cliniques d'hyperthyroïdie (p. ex. : tachycardie). Il faut suivre de près les patients chez qui l'on soupçonne l'apparition d'une thyrotoxicose, et ne pas interrompre brusquement le traitement bêta-bloquant, car cela pourrait déclencher une crise thyrotoxique.

Appareil immunitaire

Risque de réaction anaphylactique

Les patients sous bêta-bloquants ayant des antécédents d'atopie ou de réactions anaphylactiques graves à une variété d'allergènes peuvent présenter des réactions plus graves à la suite de contacts répétés avec ces allergènes, que ce soit de façon accidentelle ou dans un contexte diagnostique ou thérapeutique. Ces patients pourraient répondre moins bien au traitement des réactions anaphylactiques avec les doses usuelles d'épinéphrine, le timolol pouvant atténuer l'action bêta-agoniste de l'épinéphrine. Dans de tels cas, il faut envisager des alternatives à l'épinéphrine.

Ophthalmologie

Décollement de la choroïde

On a rapporté des cas de décollement de la choroïde lors de traitements visant à diminuer la formation d'humeur aqueuse (p. ex. : timolol, acétazolamide ou association médicamenteuse) après chirurgie filtrante. En cas de décollement choroïdien chronique ou récidivant, il faut cesser toute forme de traitement visant à diminuer la formation d'humeur aqueuse et juguler énergiquement l'inflammation endogène.

Comme pour d'autres antiglaucomateux, on a rapporté une diminution de la réponse thérapeutique chez certains patients après traitement prolongé au collyre au maléate de timolol. Toutefois, dans des études cliniques d'une durée minimale de 3 ans portant sur 164 patients, aucun changement significatif de la pression oculaire moyenne n'a été observé après la stabilisation initiale.

Lentilles cornéennes

L'agent de conservation contenu dans le collyre gélifiant de maléate de timolol est le bromure de benzododécinium. Il s'agit d'un ammonium quaternaire pouvant être absorbé par les lentilles cornéennes souples. Aucune étude n'a été effectuée avec le collyre gélifiant de maléate de timolol chez des patients portant des lentilles cornéennes. Toutefois, lors d'une étude clinique, le temps d'élimination de 50 % du collyre gélifiant de l'œil atteignait 30 minutes.

Neurologie

Faiblesse musculaire

On a rapporté que les bêta-bloquants pouvaient aggraver une faiblesse musculaire du type de certains symptômes myasthénique (p. ex. : diplopie, ptose palpébrale et faiblesse générale). On a rapporté, sous timolol, de rares cas d'aggravation de la faiblesse musculaire chez les patients présentant des symptômes myasthéniques.

Considérations chirurgicales

Interventions chirurgicales importantes

Les avis sont partagés sur la nécessité ou l'utilité de cesser les bêta-bloquants avant une intervention chirurgicale importante. Le blocage des récepteurs bêta-adrénergiques diminue la capacité du cœur de répondre à des stimuli réflexes à médiation bêta-adrénergique, ce qui peut augmenter les risques associés à l'anesthésie générale lors d'interventions chirurgicales. Certains patients sous bêta-bloquants ont présenté une hypotension grave et prolongée en cours d'anesthésie. On a également rapporté des cas de difficulté à redémarrer ou à maintenir les contractions cardiaques. C'est pourquoi certains experts recommandent d'interrompre graduellement tout bêta-bloquant avant une intervention chirurgicale non urgente. Si nécessaire on peut, au cours de l'intervention, renverser les effets des bêta-bloquants en administrant des doses suffisantes d'agonistes adrénergiques tels isoprotérénol, dopamine, dobutamine et lévartérénol.

Populations particulières

Grossesse

Le collyre gélifiant de maléate de timolol n'a pas fait l'objet d'études chez les femmes enceintes. L'administration de collyre gélifiant de maléate de timolol nécessite une évaluation comparée des avantages potentiels et des risques possibles du traitement.

Allaitement

Le timolol passe dans le lait maternel chez l'humain. À cause de risques d'effets indésirables graves chez le nouveau-né allaité, il donc faudra décider soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre le traitement, en fonction de l'importance du traitement pour la mère.

Pédiatrie

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Réactions indésirables survenues au cours d'essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans un contexte très particulier, les taux d'effets indésirables observés au cours de ces essais peuvent ne pas être identiques à ceux observés en pratique, et ne devraient pas être comparés à ceux obtenus durant des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations concernant les effets indésirables provenant d'essais cliniques permettent de préciser les effets secondaires liés au médicament et de donner une idée approximative de leur fréquence

Le collyre gélifiant de maléate de timolol est habituellement bien toléré. L'effet indésirable relié au médicament rapporté le plus fréquemment (6,0 %) dans les premières études cliniques sur le collyre gélifiant de maléate de timolol était une vision brouillée transitoire, durant entre 30 secondes et 5 minutes après instillation.

Les effets indésirables suivants, peut-être, probablement ou certainement reliés au médicament, ont été signalés à une fréquence d'au moins 1 % dans les études cliniques contrôlées sous traitement actif :

Ophthalmologie

Brûlure et irritation oculaires, sécrétions, sensation de corps étranger dans l'oeil et démangeaisons.

Les effets indésirables rapportés sous collyre de maléate de timolol peuvent également survenir sous collyre gélifiant de maléate de timolol (voir la liste ci-dessous).

Organisme entier

Céphalées, asthénie, fatigue, douleur thoracique.

Système cardiovasculaire

On a observé le déclenchement ou l'aggravation de certains troubles cardiovasculaires, pulmonaires et autres, que l'on présume reliés aux effets généraux du blocage des récepteurs bêta-adrénergiques (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS), tels que bradycardie, arythmie, hypotension, syncope, bloc cardiaque, accident vasculaire cérébral, ischémie cérébrale, palpitations, arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque, oedème, claudication, phénomène de Raynaud, froideur des extrémités. On a également rapporté de rares cas de masquage des symptômes d'hypoglycémie chez des diabétiques insulino-dépendants.

Système digestif

Nausées, diarrhée, dyspepsie, sécheresse de la bouche.

Hypersensibilité

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

Système immunitaire

Lupus érythémateux disséminé.

Dermatologie

Alopécie, éruption psoriasiforme ou exacerbation d'un psoriasis.

Système nerveux/Psychiatrie

Étourdissements, dépression, insomnie, cauchemars, pertes de mémoire, augmentation des signes et symptômes de myasthénie grave, paresthésies.

Appareil respiratoire

Bronchospasme (en particulier chez des patients ayant des antécédents de bronchospasme), insuffisance respiratoire, dyspnée, toux..

Organes des 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 visuels : y compris changements de la réfraction (causés dans certains cas par l'interruption d'un myotique), diplopie, ptose palpébrale et décollement de la choroïde après chirurgie filtrante (voir MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS).

Tinnitus.

Appareil génito-urinaire

Diminution de la libido, maladie de La Peyronie.

Relation de cause à effet indéterminée

Les effets indésirables suivants ont été rapportés sans qu'une relation de cause à effet avec l'administration de collyre de maléate de timolol n'ait été établie: oedème microkystique de la macula chez l'aphaque, congestion nasale, anorexie, effets sur le système nerveux central (par exemple modifications du comportement dont confusion, hallucinations, anxiété, désorientation, nervosité, somnolence et autres troubles psychiques), hypertension, fibrose rétropéritonéale, pseudopemphigus.

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses

Bêta-bloquants

On doit surveiller les patients qui reçoivent déjà un bêta-bloquant par voie orale et à qui l'on administre le collyre gélifiant de maléate de timolol, afin de déceler l'addition de leurs effets bêta-bloquants, soit sur la pression oculaire, soit au niveau général (hypotension ou bradycardie, ou les deux). L'association de deux bêta-bloquants topiques n'est pas recommandée.

Bloqueurs des canaux calciques et médicaments provoquant une déplétion en catécholamines

Le collyre gélifiant de maléate de timolol associé à la prise orale de bloqueurs des canaux calciques ou de médicaments provoquant une déplétion en catécholamines (p. ex. : réserpine), peut produire des effets additifs résultant en hypotension ou en bradycardie marquée, ou les deux à la fois.

Clonidine

Les bêta-bloquants administrés par voie orale peuvent exacerber l'hypertension de rebond pouvant résulter de l'arrêt de la clonidine. En cas d'association de ces deux médicaments, il faut cesser l'administration du bêta-bloquant plusieurs jours avant le retrait graduel de la clonidine. Lorsqu'on veut remplacer la clonidine par un bêta-bloquant, il faut attendre plusieurs jours après le retrait de la clonidine avant d'instaurer le traitement par bêta-bloquant.

Epinephrine

Bien que le maléate de timolol seul n'aie que peu ou pas d'effet sur le diamètre de la pupille, quelques cas de mydriase ont été observés en administration concomitante avec l'épinéphrine.

Le risque de mydriase existe également lorsque le collyre gélifiant de maléate de timolol est administré conjointement avec de l'épinéphrine.

Quinidine

Une potentialisation du blocage général des récepteurs bêta-adrénergiques (p. ex. : baisse de la fréquence cardiaque, dépression) a été observée au cours de traitements concomitants par inhibiteurs du CYP2D6 (p. ex. quinidine et ISRS) et timolol.

Interactions avec des plantes médicinales

On n'a établi aucune interaction avec des plantes médicinales.

Interactions avec des analyses de laboratoire

Analyses de laboratoire utilisées en clinique

On a rarement associé des modifications cliniquement importantes de résultats d'analyses courantes de laboratoire à l'administration générale de maléate de timolol. De légères augmentations du taux d'azote uréique sanguin et des taux sériques de potassium, d'acide urique et de triglycérides ainsi que de légères diminutions du taux d'hémoglobine, de l'hématocrite et du taux de HDL-cholestérol ont été observées. Ces modifications n'étaient ni évolutives ni reliées à des manifestations cliniques.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée, ajustement des doses

La posologie initiale habituelle de collyre gélifiant de maléate de timolol est de une goutte d'APO-TIMOP GEL (collyre gélifiant de maléate de timolol) à 0,25 % dans chaque oeil atteint, une fois par jour. Si la réponse clinique est insatisfaisante, on peut augmenter la posologie en instillant une goutte d'APO-TIMOP GEL à 0,5 % dans chaque oeil atteint, une fois par jour.

Renverser le flacon fermé et l'agiter une fois avant administration. Il n'est pas nécessaire d'agiter le flacon plus d'une fois.

Au besoin, on peut administrer un myotique, de l'épinéphrine par voie topique ou un inhibiteur de l'anhydrase carbonique par voie générale en association avec APO-TIMOP GEL. Tout autre médicament topique doit être administré au moins dix minutes avant l'instillation d'APO-TIMOP GEL.

Comment substituer APO-TIMOP GEL à d'autres médicaments

Pour passer d'APO-TIMOP (collyre de maléate de timolol) à APO-TIMOP GEL, il faut cesser le traitement avec APO-TIMOP après la posologie quotidienne habituelle, et commencer le traitement avec APO-TIMOP GEL à la même concentration le lendemain.

Quand on veut remplacer un autre bêta-bloquant ophtalmique administré par voie topique par APO-TIMOP GEL, il faut cesser le traitement précédent après la posologie quotidienne habituelle, et commencer le lendemain le traitement avec une goutte d'APO-TIMOP GEL à 0,25 % dans chaque oeil atteint, une fois par jour. Si la réponse clinique est insatisfaisante, on peut augmenter la posologie en instillant une goutte d'APO-TIMOP GEL à 0,5 % dans chaque oeil atteint, une fois par jour.

Quand on veut remplacer un antiglaucomateux administré seul, autre qu'un bêta-bloquant ophtalmique topique, on doit continuer de donner ce médicament et ajouter une goutte d'APO-TIMOP GEL à 0,25 % dans chaque oeil atteint, une fois par jour. Le lendemain, cesser de donner l'autre antiglaucomateux et continuer d'administrer l'APO-TIMOP GEL à 0,25 %. Si une plus forte dose est nécessaire, remplacer la goutte d'APO-TIMOP GEL à 0,25 % par une goutte d'APO-TIMOP GEL à 0,5 %.

Dose manquée

Administrer toute dose oubliée le plus rapidement possible. Cependant, s'il est presque temps d'administrer la dose suivante, il faut omettre la dose manquée et administrer la dose suivante selon l'horaire habituel.

SURDOSE

On a rapporté des cas de surdosage accidentel avec un collyre de maléate de timolol, qui se sont manifestés par des effets généraux semblables à ceux observés avec les bêta-bloquants administrés par voie orale, notamment étourdissements, céphalées, souffle court, bradycardie, bronchospasme et arrêt cardiaque (voir Effets indésirables).

Les mesures thérapeutiques à envisager sont :

Lavage gastrique : si le produit est avalé. Des études ont montré que le timolol n'est pas facilement éliminé par dialyse.

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, on peut envisager d'utiliser 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 : Instaurer immédiatement le traitement habituel à base de digitale, de diurétiques et d'oxygène. Dans les cas réfractaires, on conseille d'administrer de l'aminophylline par voie intraveineuse. Au besoin, on pourra ajouter ensuite du chlorhydrate de glucagon dont l'action serait bénéfique selon certains rapports.

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

En cas de surdose, contactez le centre antipoison le plus proche.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le maléate de timolol est un bloqueur non sélectif des récepteurs bêta-adrénergiques, dépourvu d'activité sympathomimétique intrinsèque, d'effet dépresseur direct sur le myocarde et d'activité d'anesthésie locale (stabilisation de la membrane). Le maléate de timolol se lie de façon réversible à un constituant de la membrane cellulaire, le récepteur bêta-adrénergique, inhibant ainsi la réponse biologique qui se produit généralement lorsque le récepteur est activé. Cet antagonisme compétitif spécifique inhibe la stimulation (effet agoniste) des récepteurs bêta-adrénergiques provoquée par les catécholamines tant endogènes qu'exogènes. On peut inverser le blocage en augmentant la concentration de l'agoniste, ce qui rétablira la réponse biologique habituelle.

Pharmacocinétique

Le maléate de timolol [énantiomère S(-)] subit une importante biotransformation après 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. Par corrélation avec la biotransformation de la débrisoquine, on peut présumer que la biotransformation du timolol est régie principalement par l'isoenzyme 2D6 des cytochromes P450. La fixation du timolol aux protéines plasmatiques est modérée (<60 %).

Dans une étude de concentration plasmatique chez six sujets, on a calculé l'exposition générale au timolol après administration topique deux fois par jour d'un collyre au maléate de timolol à 0,5 % pendant 8 jours. La concentration plasmatique maximale moyenne était de 0,46 ng/ml après la dose du matin et de 0,35 ng/ml après celle de l'après-midi.

Par comparaison avec la concentration plasmatique (10 à 20 ng/ml) mesurée après une dose orale de 5 mg, on estime que le timolol a une biodisponibilité d'environ 50 % après administration oculaire.

RANGEMENT ET STABILITÉ

Conserver à température ambiante 15 °C à 30 °C (59 °F à 86 °F), à l'abri de la lumière et du gel. Jeter 28 jours après ouverture du flacon.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

APO-TIMOP GEL (collyre gélifiant de maléate de timolol) est un collyre aqueux stérile, incolore ou quasi incolore, légèrement opalescent et visqueux.

Composition

Chaque ml de collyre gélifiant de maléate de timolol à 0,25 % contient 2,5 mg de timolol (3,4 mg de maléate de timolol). Chaque ml de collyre gélifiant de maléate de timolol à 0,5 % contient 5,0 mg de timolol (6,8 mg de maléate de timolol). Les ingrédients non médicinaux sont : bromure de benzododécinium à 0,012 % (comme agent de préservation), gomme gellane, mannitol, trométhamine et eau pour injection.

La gomme gellane utilisée dans cette solution contient un hétéropolysaccharide anionique très purifié. En présence de cations, les solutions aqueuses de gomme gellane à faibles concentrations en polymères forment un gel clair transparent. La concentration du cation sodium dans les larmes est idéale pour provoquer la gélification de la substance instillée dans le sac lacrymal. APO-TIMOP GEL se gélifie au contact du film lacrymal précornéen. L'excipient d'APO-TIMOP GEL, la gomme gellane, permet d'accroître la durée du contact du médicament avec l'oeil.

Conditionnement

APO-TIMOP GEL, équivalent à 2,5 mg (0,25 %) de timolol par ml, se présente dans un flacon distributeur ophtalmique opaque blanc de 11 ml, fait de polyéthylène à basse densité, muni d'un embout à débit réglé en PEBD blanc translucide et d'un capuchon bleu pâle scellé en PEHD. Chaque flacon contient 5 ml d'APO-TIMOP GEL.

APO-TIMOP GEL, équivalent à 5,0 mg (0,5 %) de timolol par ml, se présente dans un flacon distributeur ophtalmique opaque blanc de 11 ml, fait de polyéthylène à basse densité, muni d'un embout à débit réglé en PEBD blanc translucide et d'un capuchon jaune pâle scellé en PEHD. Chaque flacon contient 5 ml d'APO-TIMOP GEL.

PARTIE II: INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Produit actif

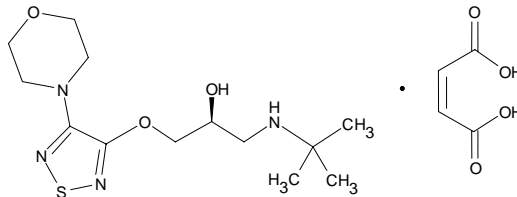
Dénomination internationale : timolol maleate

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

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

Poids moléculaire : 432,50

Structure moléculaire :



Propriétés physicochimiques :

Description:

Le maléate de timolol est un bêta-bloquant. Sa structure comporte un atome de carbone assymétrique. La forme fournie est l'isomère lévogyre. Il se présente comme une poudre cristalline inodore, soluble dans l'eau, le méthanol et l'alcool.

ESSAIS CLINIQUES

Les études cliniques ont démontré que l'application une fois par jour de collyre gélifiant de maléate de timolol réduit la pression oculaire de façon équivalente à l'application deux fois par jour de collyre de maléate de timolol. L'excipient contenu dans le collyre gélifiant de maléate de timolol augmente la durée du contact entre le médicament et l'œil.

Le collyre de maléate de timolol a également été utilisé chez des patients glaucomeux porteurs de lentilles cornéennes dures, qui l'ont généralement bien toléré. Le collyre de maléate de timolol n'a pas été étudié chez des patients porteurs de lentilles faites d'autre matériau que le polyméthylméthacrylate.

Le collyre gélifiant de maléate de timolol n'a pas été étudié chez des patients porteurs de lentilles cornéennes.

Au cours d'une étude clinique, le temps nécessaire à l'élimination de 50 % du collyre gélifiant de l'œil atteignait 30 minutes (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Le collyre gélifiant de maléate de timolol était généralement bien toléré, et ses effets indésirables étaient moins fréquents et moins graves que ceux de la pilocarpine et de l'épinéphrine. Le profil d'innocuité général du collyre gélifiant de maléate de timolol est similaire à celui du collyre de maléate de timolol et, tout comme ce dernier, il est bien toléré. On a rapporté plus rarement de la bradycardie avec le collyre gélifiant de maléate de timolol qu'avec le collyre de maléate de timolol. Au cours de trois études comparant le collyre gélifiant de maléate de timolol à 0,5 % une fois par jour au collyre de maléate de timolol à 0,5 % deux fois par jour, le collyre gélifiant de maléate de timolol réduisait moins la fréquence cardiaque que le collyre de maléate de timolol (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Au creux plasmatique (24 heures après une dose de collyre gélifiant de maléate de timolol, 12 heures après une dose de collyre de maléate de timolol), la réduction moyenne était de 0,8 battements/minute pour le collyre gélifiant de maléate de timolol et de 3,6 battements/minute pour le collyre de maléate de timolol; par ailleurs, deux heures après la dose, la réduction moyenne était similaire (3,8 battements/minute pour le collyre gélifiant de maléate de timolol et 5 battements/minute pour le collyre de maléate de timolol).

On a constaté une incidence plus élevée de vision brouillée temporaire après instillation chez les patients recevant du collyre gélifiant de maléate de timolol.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Le collyre de maléate de timolol diminue la pression oculaire normale ou élevée, associée ou non au glaucome. L'hypertonie oculaire constitue un facteur de risque important dans la pathogénèse de la perte de champ visuel associé au glaucome. Plus l'hypertonie est marquée, plus le risque de lésion du nerf optique et de perte de champ visuel associée au glaucome augmentent.

Le délai d'action du collyre gélifiant de maléate de timolol est court, environ 20 minutes après l'application topique. La réduction maximale de la pression oculaire survient une ou deux heures après application avec le collyre de maléate de timolol, et deux à quatre heures après application avec le collyre gélifiant de maléate de timolol. Une diminution significative de la pression oculaire est maintenue jusqu'à 24 heures durant avec le collyre de maléate de timolol à 0,25 % ou à 0,5 % deux fois par jour et avec le collyre gélifiant de maléate de timolol une fois par jour. Des observations répétées sur trois ans indiquent que la diminution de la pression oculaire obtenue grâce au collyre de maléate de timolol persiste avec le temps.

Le maléate de timolol est un bloqueur non sélectif des récepteurs bêta-adrénergiques, dépourvu d'activité sympathomimétique intrinsèque, d'effet dépresseur direct sur le myocarde et d'activité d'anesthésie locale (stabilisation de la membrane).

Le mécanisme exact permettant au maléate de timolol de réduire la pression oculaire n'est pas complètement élucidé à ce jour, bien qu'une étude à la fluorescéine et des études de tonographie indiquent que son action passe par la réduction de production d'humeur aqueuse. Toutefois, on a également observé, dans certaines études, une légère facilitation de l'écoulement. Contrairement

aux myotiques, le maléate de timolol réduit la pression oculaire sans effet notable sur l'accommodation ou sur le diamètre de la pupille. Ainsi, le changement d'acuité visuelle par augmentation de l'accommodation est rare, et l'on n'observe pas de baisse ou de brouillage de la vue ni de perte de la vision nocturne comme avec les myotiques. De plus, chez les patients ayant des cataractes, on évite le problème de la restriction du champ visuel par constriction de la pupille causé par les myotiques. Lorsque les patients passent des myotiques au maléate de timolol, il est parfois nécessaire de réévaluer la vision après disparition de l'effet des myotiques.

TOXICOLOGIE

Effets sur l'oeil

Aucun effet indésirable oculaire n'a été observé chez le lapin ni chez le chien après application topique de collyre de maléate de timolol au cours d'études ayant duré respectivement un an et deux ans.

Aucun effet indésirable oculaire n'a été observé chez le lapin ni chez le singe après application topique de collyre gélifiant de maléate de timolol au cours d'études ayant duré respectivement un mois et 12 mois.

Toxicité à court terme (LD₅₀)

Espèce et âge	Sexe	Voie d'administration	DL ₅₀ mg/kg
Souris (A)	F	Orale	1 190
	F	Intraveineuse	222
	F	Sous-cutanée	1 040
Rat (AJ)	M	Orale	947
	F	Orale	900
	M	Orale (nourri)	1 800
	M	Intrapéritonéale	390
	F	Intrapéritonéale	383
Rat (S)	M	Orale	1 040
	F	Orale	969
	M/F	Intrapéritonéale	409
Rat (All)	M/F	Orale	241
	M/F	Sous-cutanée	143
Lapin (A)	M/F	Orale	485
	M/F	Sous-cutanée	34

(A) = adulte; (YA) =adulte jeune; (S) = sevré; (All) = allaité

Des signes de toxicité sont apparus immédiatement après injection intraveineuse ainsi que de 10 à 30 minutes après administration orale, intrapéritonéale et sous-cutanée. Les signes observés comprenaient larmoiement, ataxie, tremblements et bradypnée. La mort était généralement précédée de convulsions cloniques.

La DL₅₀ de la gomme gellane dépasse 5 000 mg/kg chez le rat.

Études d'interaction en prise orale

Les études d'interaction à court terme en prise orale réalisées chez la souris, où le maléate de timolol était associé à : probénécide, méthyldopa, hydralazine, hydrochlorothiazide ou tolbutamide, n'ont montré aucune influence de ces médicaments sur la toxicité du maléate de timolol. Le maléate de timolol n'a eu aucun effet sur l'hyperprothrombinémie associée à la dihydrocoumarine chez le chien.

Toxicité à moyen terme

Chez le rat, des doses de 100 à 400 mg/kg/jour durant sept semaines ont été associées à une salivation excessive proportionnelle à la dose, 5 à 10 minutes après administration, au cours de la première semaine de l'étude. À l'autopsie, l'étude du poids des organes montrait une augmentation significative du poids des reins, de la rate et du foie de certains des animaux traités. À l'exception d'une congestion splénique, on n'a retrouvé aucun changement morphologique pouvant expliquer l'augmentation du poids des organes. Les rats ayant reçu un gramme par jour durant huit semaines manifestaient ptyalisme, tremblements musculaires et pâleur transitoire des extrémités.

Chez le chien, les doses supérieures ou égales à 200 mg/kg/jour étaient parfois mortelles. On a retrouvé de la néphrose tubulaire de bas grade et des traces de cylindres hyalins dans les tubules contournés et les tubules collecteurs de l'un de deux chiens ayant reçu 100 mg/kg/jour et dans ceux des deux chiens ayant reçu 400 mg/kg/jour. Il y avait de petits foyers de dégénérescence et de régénération tubulaires dans les zones néphrotiques. On a retrouvé une légère dégénérescence multifocale similaire dans les tubules collecteurs de la substance médullaire des deux reins de l'un de quatre chiens d'une étude de toxicité intraveineuse de 15 jours.

Toxicité à long terme

Rat

On a administré à des rats du timolol par voie orale à des doses de 5, 10, et 25 mg/kg/jour jusqu'à 67 semaines durant. On n'a observé aucune anomalie physique ni oculaire, ni de mortalité attribuables au médicament.

Chien

Au cours d'une étude de toxicité par voie orale de 54 semaines, on a administré du timolol à dose de 5, 10 et 25 mg/kg/jour à des chiens. Poids et consommation de nourriture étaient normaux et aucun signe physique attribuable au traitement n'a été constaté. On a observé une légère hyperplasie focale de l'épithélium transitionnel du bassinet des reins de l'un des chiens recevant 25 mg/kg/jour.

Tests de tumorigénicité

Des études longitudinales sur le timolol ont été réalisées chez le rat, à des doses orales de 25, 100 et 300 mg/kg/jour et chez la souris à des doses orales de 5, 50 et 500 mg/kg/jour. Le timolol n'a eu aucun effet cancérigène chez le rat (mâle ou femelle) ni chez la souris mâle, quelle que soit la

dose, ni chez la souris femelle aux doses de 5 et 50 mg/kg/jour. On a constaté une légère augmentation d'incidence des adénocarcinomes mammaires chez les souris femelles sous 500 mg/kg/jour (environ 500 fois la dose orale maximale recommandée chez l'humain, en mg/kg). Le timolol a provoqué une élévation proportionnelle à la dose du taux de prolactine sérique chez la souris femelle, à des doses supérieures ou égales à 100 mg/kg/jour, mais uniquement des élévations transitoires très légères chez les souris mâles à la dose de 500 mg/kg/jour. De nombreuses études ayant démontré que les médicaments qui causent une augmentation du taux de prolactine sérique sont associés à la formation de tumeurs mammaires chez les rongeurs, on a considéré que les tumeurs mammaires observées chez les souris femelles recevant la dose la plus élevée dans cette étude résultaient de l'augmentation de la prolactine. Chez l'humain, aucune relation analogue n'a été établie entre taux sérique de prolactine et carcinome mammaire.

De plus, chez les femmes adultes recevant des doses allant jusqu'à 60 mg de timolol, la dose maximale recommandée chez l'humain, on n'a constaté aucun changement cliniquement pertinent du taux sérique de prolactine.

Effets sur la reproduction

Les études de tératogénicité chez la souris et la lapine à des doses allant de 2 à 50 mg/kg/jour n'ont révélé aucun effet tératogène mais suggéraient l'existence d'embryotoxicité à la dose la plus forte. L'administration orale de maléate de timolol à des rats à des doses allant de 4 à 100 mg/kg/jour n'a aucunement affecté la fertilité des rats (mâles ou femelles), leur performance reproductive ou le développement de leurs rejetons.

RÉFÉRENCES

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. TIMOPTIC-XE[®] (collyre au maléate de timolol avec gellane) Timolol à 0,25 % et à 0,5 %, collyre stérile. Merck Frosst Canada Ltd. Date de révision : le 16 mars 2007. Numéro de contrôle : 110511.

PARTIE III : L'INFORMATION DU CONSOMMATEUR

☐ APO-TIMOP GEL, 0,25 % et 0,5 % (Collyre gélifiant 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 de la vente au Canada d'APO-TIMOP GEL (collyre gélifiant de maléate de timolol) et s'adresse tout particulièrement aux patients. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements au sujet d'APO-TIMOP GEL. 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 :

APO-TIMOP GEL (collyre gélifiant de maléate de timolol) est un bêta-bloquant ophtalmique qui réduit la pression intraoculaire attribuable à des 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 bêta-bloquant qui aide à réduire la pression dans l'œil.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne pas utiliser APO-TIMOP GEL :

- 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 :

Bromure de benzododécinium (est ajouté comme conservateur), gomme gellane, mannitol, trométhamine et eau pour injection.

La présentation :

APO-TIMOP GEL 0,25 % est une baisse d'œil équipée dans un flacon de compte-gouttes en plastique blanc avec

un chapeau bleu pâle. APO-TIMOP GEL 0.5 % est une baisse d'œil équipée dans un flacon de compte-gouttes en plastique blanc avec un chapeau jaune pâle. Chaque flacon contient 5 mL de solution dans un flacon de 11 mL.

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;
- APO-TIMOP GEL (collyre gélifiant de maléate de timolol) contient du bromure de benzododécinium comme conservateur; si vous portez des verres de contact, consultez votre médecin ou votre pharmacien avant d'utiliser APO-TIMOP GEL. On ne doit pas administrer ce médicament pendant que l'on porte des verres de contact (souples). Il faut retirer les verres de contact (souples) avant d'administrer ce médicament et attendre au moins 15 minutes avant de les replacer;
- vous avez eu des problèmes de la thyroïde;
- vous avez eu des troubles 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 humain. Parlez-en à votre médecin.

L'UTILISATION D'APO-TIMOP GEL N'EST PAS RECOMMANDÉE CHEZ LES ENFANTS.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

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 bêta-bloquants, 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 l'information suivante 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 APO-TIMOP GEL (collyre gélifiant de maléate de timolol) (par exemple éruption cutanée ou démangeaisons), 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 APO-TIMOP GEL 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 ne 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 (par exemple traumatisme, infection) non présent au début du traitement.
- Le contenu de ce flacon ne doit pas être utilisé sur une période de plus de 28 jours après l'ouverture du flacon.

Dose habituelle chez l'adulte :

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

La posologie habituelle est de une goutte administrée dans chaque œil atteint, une fois par jour.

Surdose :

Communiquez immédiatement avec votre médecin en cas d'administration d'un trop grand nombre de gouttes dans l'œil ou d'ingestion du collyre.

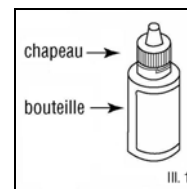
Dans l'éventualité d'un surdosage, communiquez avec votre médecin, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région.

Dose oubliée :

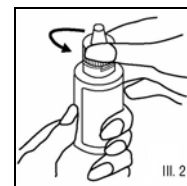
Il est important d'administrer APO-TIMOP GEL tel que l'a prescrit votre médecin. Si vous oubliez une dose, administrez-la dès que vous vous apercevez de votre oubli. Cependant, s'il est presque temps d'administrer la dose suivante, omettez les gouttes oubliées et revenez à votre horaire habituel. Ne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

DIRECTIVES D'UTILISATION :

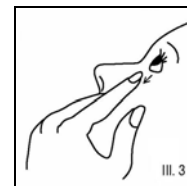
1. Avant d'administrer le médicament pour la première fois, assurez-vous que le ruban d'inviolabilité blanc en plastique entre la bouteille et le capuchon n'est pas rompu (voir illustration 1).
2. Inversez le flacon fermé et agitez-le UNE fois avant l'usage. (Il n'est pas nécessaire d'agiter le flacon plus d'une fois)



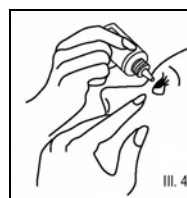
3. Pour rompre le ruban et ouvrir la bouteille, dévissez le capuchon en le tournant dans le sens indiqué par la flèche (voir illustration 2).



4. Penchez la tête vers l'arrière et tirez doucement sur la paupière inférieure de manière à former une poche entre la paupière et l'œil (illustration 3).



5. Inversez la bouteille et appuyez légèrement sur son côté (voir illustration 4) jusqu'à ce qu'une simple goutte soit instillée dans l'œil, conformément aux instructions de votre médecin.



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

Les médicaments ophtalmiques utilisés de façon inadéquate risquent d'être contaminés par des bactéries couramment responsables d'infections oculaires. L'utilisation d'un médicament ophtalmique contaminé peut provoquer des lésions oculaires graves et une perte consécutive de la vision. Si vous croyez que votre médicament pourrait être contaminé ou si vous présentez une infection oculaire, communiquez avec votre médecin immédiatement pour savoir si vous devez cesser d'utiliser ce flacon de médicament.

6. Répétez les étapes 4 et 5 pour l'autre œil, si telle est la prescription du médecin.
7. L'embout du flacon distributeur est conçu pour délivrer une seule goutte à la fois; par conséquent, il ne faut PAS agrandir l'orifice de l'embout.
8. Lorsque toutes les doses auront été administrées, il restera un peu de médicament dans le flacon distributeur. Ceci est normal, puisque le flacon contient une quantité additionnelle d'APO-TIMOP GEL. Ne vous inquiétez pas, vous avez reçu la quantité exacte d'APO-TIMOP GEL prescrite par votre médecin. N'essayez pas de retirer l'excès de médicament du flacon distributeur.
9. Avertissez votre médecin si vous portez des verres de contact. Selon le type de verres de contact, il pourrait vous recommander d'attendre au moins 15 minutes après l'administration d'APO-TIMOP GEL avant des les replacer dans l'œil.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

- Tout médicament peut provoquer des réactions indésirables ou inattendues, appelées 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 démangeaison, une sensation de brûlure, 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. Avertissez sans délai votre médecin ou votre pharmacien de tout symptôme inhabituel.
- Votre vision peut être brouillée durant une période de 30 secondes à 5 minutes immédiatement après l'administration d'APO-TIMOP GEL. Attendez qu'elle redevienne normale avant de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Peu fréquent	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, l'urticaire, démangeaisons intenses et éruption cutanée			✓

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 avec APO-TIMOP GEL.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver ce produit à une température entre 15° à 30°C (59 ° à 86 °F). Protéger de la lumière et du gel. Jeter après 28 jours d'ouverture.

La date d'échéance pour APO-TIMOP GEL (collyre gélifiant de maléate de timolol) est imprimée sur le paquet. N'employez pas la médecine dans le paquet après cette date.

GARDEZ TOUS LES MÉDICAMENTS HORS DE LA PORTÉE DES ENFANTS.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

À l'aide du Programme Canada Vigilance, Santé Canada recueille des renseignements sur les effets secondaires graves et inattendus des médicaments afin de surveiller leur innocuité. Si vous croyez avoir eu une réaction grave ou inattendue au présent médicament, vous pouvez en informer Canada Vigilance :

Numéro de téléphone sans frais : 866-234-2345

Numéro de télécopieur sans frais : 866-678-6789

Site Web : www.santecanada.gc.ca/medeffet

Courriel : CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca

Courrier :

Bureau national de Canada Vigilance

Bureau de l'information sur l'innocuité et l'efficacité des produits de santé commercialisés

Direction des produits de santé commercialisés

Direction générale des produits de santé et des aliments

Santé Canada

Pré Tunney, IA 0701C

Ottawa (Ontario) K1A 0K9

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez trouver le présent document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante : <http://www.apotex.ca/products> ou en communiquant avec le promoteur, DISpedia, Apotex's Service d'information sur les médicaments, à : 1-800-667-4708.

Ce feuillet d'information a été préparé par : Apotex Inc., Toronto, Ontario, M9L 1T9.

Bout révisé le 18 août 2008