

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

Pr **RIVA-DORZOLAMIDE/TIMOLOL**

Collyre de dorzolamide et de timolol  
BP

20 mg / mL, 5 mg / mL  
(sous forme de chlorhydrate dorzolamide et de maléate de timolol)

Solution ophtalmique stérile

Traitement d'une pression intraoculaire élevée  
(inhibiteur topique de l'anhydrase carbonique et bêtabloquant topique)

**Laboratoire Riva Inc.**

660 Boul. Industriel  
Blainville, Québec  
J7C 3V4  
www.labriva.com

Date d'approbation initiale :  
26 mai 2015

Date de révision :  
14 juin 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 252504

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Sans objet

### TABLE DES MATIÈRES

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>3</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>3</b>
1.1. Enfants .....	3
1.2. Personnes âgées .....	3
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>3</b>
<b>3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>4</b>
3.1. Dose recommandée et modification posologique .....	4
3.2. Administration .....	4
3.3. Dose oubliée .....	4
<b>4 SURDOSAGE</b> .....	<b>4</b>
<b>5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</b> .....	<b>5</b>
<b>6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>6</b>
6.1. Populations particulières .....	9
6.1.1. Femmes enceintes .....	9
6.1.2. Allaitement .....	9
6.1.3. Enfants .....	9
6.1.4. Personnes âgées .....	9
<b>7 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>9</b>
7.1. Aperçu des effets indésirables .....	9
7.2. Effets indésirables rapportés dans les études cliniques .....	10
7.3. Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit .....	11
<b>8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b> .....	<b>11</b>
8.1. Aperçu .....	11
8.2. Interactions médicament-médicament .....	11
8.3. Interactions médicament-épreuves de laboratoire .....	12
8.4. Interactions entre médicaments et mode de vie .....	12
<b>9 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE</b> .....	<b>13</b>
9.1. Mode d'action .....	13
9.2. Pharmacocinétique .....	13
<b>10 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION</b> .....	<b>15</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES</b> .....	<b>16</b>
<b>11 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES</b> .....	<b>16</b>
<b>12 ÉTUDES CLINIQUES</b> .....	<b>18</b>
12.1. Conception de l'essai et aspects démographiques .....	18
<b>13 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE</b> .....	<b>19</b>
<b>14 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN</b> .....	<b>23</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT</b> .....	<b>24</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

RIVA-DORZOLAMIDE/TIMOLOL (dorzolamide et timolol) est indiqué pour le traitement d'une pression intraoculaire (PIO) élevée chez les patients présentant :

- une hypertension oculaire
- un glaucome à angle ouvert

lorsqu'un traitement avec cette association médicamenteuse est approprié.

#### 1.1. Enfants

**Enfants (<18 ans)** : D'après les données soumises et examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies; par conséquent, l'indication chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada.

#### 1.2. Personnes âgées

**Personnes âgées (>65 ans)** : Aucune différence globale quant à l'efficacité et à l'innocuité du produit n'a été observée entre les personnes âgées et les patients plus jeunes; cependant, on ne peut pas écarter la possibilité d'une sensibilité plus élevée chez certains patients âgés. Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées.

### 2 CONTRE-INDICATIONS

Le chlorhydrate de dorzolamide et le maléate de timolol sont contre-indiqués chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non-médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATION, COMPOSITION ET EMBALLAGE.

- Affection respiratoire réactionnelle, bronchospasme, y compris l'asthme bronchique ou des antécédents d'asthme bronchique.
- Bradycardie sinusale, bloc sino-atrial, bloc auriculoventriculaire du 2<sup>e</sup> ou du 3<sup>e</sup> degré, insuffisance cardiaque manifeste, choc cardiogénique.
- Le dorzolamide et le timolol n'a pas été évalué chez les patients présentant une insuffisance rénale grave (ClCr < 0,5 mL/s). Cependant, comme le chlorhydrate de dorzolamide et son métabolite sont excrétés principalement par les reins, l'utilisation de RIVA-DORZOLAMIDE/TIMOLOL (dorzolamide et timolol) chez ces patients n'est pas recommandée.
- L'administration concomitante d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie orale et d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie topique peut potentialiser les réactions défavorables générales connues des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique. L'administration concomitante de chlorhydrate de dorzolamide et de maléate de timolol par voie topique et d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie orale n'a pas été étudiée et n'est pas recommandée.

### 3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 3.1. Dose recommandée et modification posologique

**Adultes (≥18 ans) :** La posologie recommandée de RIVA-DORZOLAMIDE/TIMOLOL (dorzolamide et de timolol) est de une goutte dans l'œil atteint, ou dans chaque œil si les deux yeux sont atteints, deux fois par jour.

Lorsque l'on veut substituer RIVA-DORZOLAMIDE/TIMOLOL à d'autres médicaments antiglaucomeux topiques, il faut cesser le traitement précédent en administrant la dose quotidienne complète. Le lendemain, on peut commencer le traitement avec RIVA-DORZOLAMIDE/TIMOLOL.

**Enfants (<18 ans) :** L'indication dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

#### 3.2. Administration

**Il faut éviter que l'embout ne touchent l'œil ou les structures annexes de l'œil.**

Dans les cas où plus d'un médicament ophtalmique topique est utilisé, il faut attendre au moins dix minutes entre les administrations.

On peut réduire l'absorption générale du médicament en pratiquant une occlusion lacrymonasale ou en fermant les paupières pendant 2 minutes. Il peut en résulter une diminution des effets indésirables généraux et une augmentation de l'activité locale.

Si le patient a de la difficulté à utiliser les gouttes ophtalmiques RIVA-DORZOLAMIDE/TIMOLOL l'aide d'un membre de la famille ou d'un soignant peut s'avérer nécessaire.

#### 3.3. Dose oubliée

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

### 4 SURDOSAGE

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

On ne dispose pas de données en ce qui concerne le surdosage à la suite de l'ingestion accidentelle ou délibérée de dorzolamide et de timolol.

Quelques comptes rendus de surdosage accidentel avec le collyre au maléate de timolol font mention de réactions générales semblables à celles observées avec les bêtabloquants administrés par voie orale, notamment des étourdissements, des céphalées, une dyspnée, une bradycardie, un bronchospasme et un arrêt cardiaque. Les signes et les symptômes les plus susceptibles de se produire en cas de surdosage avec le dorzolamide sont un déséquilibre électrolytique, l'apparition d'une acidose et, peut-être aussi, des effets sur le système nerveux central (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

En cas de surdosage, il faut avoir recours à un traitement d'appoint axé sur la suppression des symptômes. Les taux des électrolytes sériques (en particulier le potassium) et le pH sanguin doivent être surveillés. Des études ont montré que le timolol n'est pas facilement éliminé par dialyse.

Les mesures thérapeutiques dans les cas de surdosage au maléate de timolol sont présentées ci-dessous à titre de référence.

**Lavage gastrique** : en cas d'ingestion du produit.

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

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

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

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

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

## 5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration	Ingrédients non médicinaux
Ophthalmique	Collyre/ chaque mL renferme 20 mg de dorzolamide et 5 mg de timolol	hydroxyéthylcellulose mannitol citrate sodium dihydraté solution d'hydroxyde de sodium eau pour injection  Du chlorure de benzalkonium (0,0075 %) est ajouté comme agent de conservation.

RIVA-DORZOLAMIDE/TIMOLOL est présenté sous forme de solution aqueuse, isotonique, stérile, tamponnée et légèrement visqueuse. Chaque millilitre de RIVA-DORZOLAMIDE/TIMOLOL contient 20,00 mg de dorzolamide (22,3 mg de chlorhydrate de dorzolamide) et 5,00 mg de timolol (6,83 mg de maléate de timolol) comme principes actifs.

RIVA-DORZOLAMIDE/TIMOLOL (dorzolamide et timolol) est un collyre stérile clair, incolore ou presque incolore, légèrement visqueux offert dans un distributeur translucide en polyéthylène haute densité, muni d'en embout scellé à débit réglé, avec bouchon vissé et compte-gouttes.

Une bande de sécurité apposée sur le devant du flacon sert d'indicateur d'effraction.

Le collyre RIVA-DORZOLAMIDE/TIMOLOL est offert en flacon distributeur de 10 mL (volume de 5 mL ou 10 mL par flacon de 10 mL).

## **6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

Comme c'est le cas avec d'autres collyres, les principes actifs de ce médicament peuvent être absorbés par l'organisme. Le dorzolamide est un sulfamide et le timolol est un bêtabloquant. Par conséquent, les réactions défavorables observées après l'administration orale des sulfamides et des bêtabloquants peuvent survenir à la suite de l'administration topique, y compris les réactions sévères telles que le syndrome de Stevens-Johnson et l'épidermolyse bulleuse toxique.

Si des signes de réactions graves ou d'hypersensibilité surviennent, il faut interrompre l'utilisation de ce produit.

Les patients présentant un glaucome aigu à angle fermé requièrent d'autres interventions thérapeutiques en plus de l'administration d'antihypertenseurs ophtalmiques. Le dorzolamide et le timolol n'ont pas été étudiés chez des patients présentant un glaucome aigu à angle fermé.

### **Système cardiovasculaire**

En raison du composant maléate de timolol, il est nécessaire de maîtriser l'insuffisance cardiaque avant d'instaurer un traitement avec RIVA-DORZOLAMIDE/TIMOLOL (dorzolamide et timolol).

Chez les patients présentant des antécédents de maladie cardiaque, y compris l'insuffisance cardiaque, il faut surveiller l'apparition de signes d'aggravation de la maladie et vérifier la fréquence du pouls.

En raison de leur effet négatif sur le temps de conduction, les bêtabloquants doivent être administrés avec prudence aux patients présentant un bloc cardiaque du premier degré.

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

Les patients atteints d'un trouble grave de la circulation sanguine périphérique (p. ex., une forme grave de la maladie ou du syndrome de Raynaud) doivent être traités avec prudence.

## **Conduite d'un véhicule ou fonctionnement d'une machine**

La prudence est requise lors de la conduite d'un véhicule motorisé ou lors de l'opération d'une machine dangereuse.

## **Système endocrinien/métabolisme**

### ***Masquage des symptômes d'hypoglycémie chez les patients atteints de diabète***

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

### ***Masquage de la thyrotoxicose***

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

## **Hépatique/Biliaire/Pancréatique**

Le collyre de dorzolamide et de timolol n'a pas été évalué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique et devrait, par conséquent, être utilisé avec prudence chez ces patients.

## **Système immunitaire**

### ***Réactions immunitaires et hypersensibilité***

Dans les études cliniques, des réactions défavorables au niveau de l'œil, en particulier une conjonctivite et des réactions palpébrales, ont été rapportées avec l'administration prolongée d'un collyre au chlorhydrate de dorzolamide. Certaines de ces réactions présentaient l'apparence et l'évolution cliniques d'une réaction de type allergique qui disparaissait à l'arrêt du traitement. Des réactions similaires ont été rapportées lors de l'administration de collyre de dorzolamide et de timolol. Si de telles réactions se manifestent, il faut envisager d'interrompre le traitement avec RIVA-DORZOLAMIDE/TIMOLOL.

Les patients qui ont des antécédents d'atopie ou de réactions anaphylactiques graves à l'égard d'une variété d'allergènes peuvent, au cours d'un traitement avec des bêtabloquants, présenter des réactions plus prononcées à la suite de contacts répétés avec ces allergènes que ce soit de façon accidentelle, ou dans un contexte diagnostique ou thérapeutique. Il est possible également que ces patients ne répondent pas au traitement des réactions anaphylactiques avec les doses usuelles d'épinéphrine.

## **Surveillance et tests de laboratoire**

Le dorzolamide et le timolol n'ont pas été reliés à des perturbations électrolytiques importantes du point de vue clinique.

## **Systeme nerveux**

### ***Faiblesse musculaire***

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

### ***Insuffisance vasculaire cérébrale***

En raison des effets possibles des bêtabloquants sur la tension artérielle et le pouls, il faut user de prudence lorsqu'on administre ces médicaments à des patients souffrant d'insuffisance vasculaire cérébrale. Si des signes ou des symptômes évocateurs d'une baisse du débit sanguin cérébral apparaissent après l'instauration du traitement par RIVA-DORZOLAMIDE/TIMOLOL, il faut songer à un traitement de remplacement.

## **Troubles ophtalmiques**

### ***Œdème cornéen***

Le risque de développer un œdème cornéen irréversible est accru chez les patients atteints de glaucome qui présentent des anomalies endothéliales, notamment de la densité ou de la morphologie cellulaires. Chez de tels patients, il est recommandé d'examiner la cornée en portant une attention particulière à l'endothélium avant et pendant un traitement au moyen de RIVA-DORZOLAMIDE/TIMOLOL.

### ***Œdème cornéen et décompensation cornéenne irréversible***

On a rapporté des cas d'œdème cornéen et de décompensation cornéenne irréversible chez des patients présentant des troubles cornéens chroniques préexistants ou des antécédents de chirurgie intraoculaire au cours d'un traitement au dorzolamide. On doit user de prudence lorsqu'on utilise RIVA-DORZOLAMIDE/TIMOLOL chez ce type de patients.

### ***Verres de contact***

Le chlorure de benzalkonium, l'agent de conservation contenu dans RIVA-DORZOLAMIDE/TIMOLOL peut former un dépôt sur les verres de contact souples; par conséquent, il ne faut pas utiliser RIVA-DORZOLAMIDE/TIMOLOL lorsque l'on porte de telles lentilles. Par ailleurs, il faut retirer les verres de contact avant d'administrer le collyre et attendre au moins 15 minutes avant de les replacer sur l'œil.

### ***Décollement choroïdien***

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

## **Considérations périopératoires**

### ***Anesthésie chirurgicale***

Les avis sont partagés sur la nécessité ou l'utilité de cesser tout traitement aux bêtabloquants avant une chirurgie lourde. Dans les cas où cela s'avère nécessaire pendant l'intervention, il est possible d'inverser les effets des bêtabloquants par l'administration de doses suffisantes de stimulants adrénergiques, tels l'isoprotérénol, la dopamine, la dobutamine et le lévartérénol (voir SURDOSAGE).



## Appareil respiratoire

Chez les patients atteints de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) légère à modérée, RIVA-DORZOLAMIDE/TIMOLOL doit être administré avec prudence et seulement si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques possibles.

### 6.1. Populations particulières

#### 6.1.1. Femmes enceintes

Aucune étude appropriée et bien contrôlée n'a été menée auprès de femmes enceintes. RIVA-DORZOLAMIDE/TIMOLOL ne devrait être utilisé au cours de la grossesse que si les bienfaits potentiels pour la mère justifient les risques éventuels pour le fœtus.

#### 6.1.2. Allaitement

On ne sait pas si le chlorhydrate de dorzolamide est excrété dans le lait maternel chez l'humain. Par contre, le maléate de timolol est décelé dans le lait maternel chez l'humain. À cause du risque de réactions défavorables graves chez le nouveau-né nourri au sein, la mère devrait soit interrompre le traitement, soit cesser d'allaiter, selon l'importance du traitement pour la mère.

Dans une étude sur le chlorhydrate de dorzolamide chez des rates qui allaitent, on a observé des diminutions du gain pondéral de 5 % à 7 % pendant la période de lactation chez la progéniture des rates qui avaient reçu par voie orale une dose de 7,5 mg/kg/jour (soit 94 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain). On a aussi observé un léger retard du développement postnatal (éruption des incisives, canalisation vaginale et ouverture des yeux), attribuable à la réduction du poids fœtal, chez la progéniture des rates qui avaient reçu une dose de 7,5 mg/kg/jour (soit 94 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain).

#### 6.1.3. Enfants

**Enfants (<18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les enfants, par conséquent l'indication dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

#### 6.1.4. Personnes âgées

**Personnes âgées (> 65 ans) :** Dans les études cliniques portant sur le collyre de dorzolamide et de timolol, 49 % des patients étaient âgés de 65 ans et plus et 13 %, de 75 ans et plus.

Aucune différence globale quant à l'efficacité et à l'innocuité du produit n'a été observée entre les personnes âgées et les patients adultes plus jeunes; cependant, on ne peut pas écarter la possibilité d'une sensibilité plus élevée chez certains patients âgés.

## 7 EFFETS INDÉSIRABLES

### 7.1. Aperçu des effets indésirables

Voici une liste des effets indésirables, qui ont été observés avec l'un ou l'autre des composants du produit, et qui pourraient survenir avec RIVA-DORZOLAMIDE/TIMOLOL :

#### Chlorhydrate de dorzolamide

Céphalées, inflammation palpébrale, formation de croûtes sur les paupières, irritation

palpébrale, asthénie/fatigue, iridocyclite, éruption cutanée, étourdissements, paresthésie, kératite ponctuée superficielle, myopie transitoire (qui a disparu à l'arrêt du traitement), signes et symptômes de réactions allergiques locales, y compris des réactions palpébrales, et de réactions allergiques générales, y compris œdème angio-neurotique, bronchospasme, urticaire, épistaxis, prurit, irritation de la gorge et sécheresse de la bouche.

### **Maléate de timolol (présentation pour administration topique)**

Signes et symptômes d'irritation oculaire, y compris une conjonctivite, une blépharite, une kératite et une diminution de la sensibilité de la cornée, sécheresse oculaire, troubles de la vision, y compris des modifications de la réfraction (attribuables, dans certains cas, au retrait du traitement au moyen d'un myotique), diplopie et ptosis, décollement choroïdien à la suite d'une chirurgie filtrante, acouphène. L'aggravation ou la précipitation de certains troubles cardiovasculaires, pulmonaires ou autres, probablement reliés aux effets du blocage général des récepteurs bêta-adrénergiques, ont été rapportées (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Ces troubles sont, entre autres : bradycardie, arythmies, hypotension, syncope, bloc cardiaque, accident vasculaire cérébral, ischémie cérébrale, palpitations, arrêt cardiaque, œdème, claudication, phénomène de Raynaud, froideur des extrémités. Une insuffisance cardiaque et une hypoglycémie dont les symptômes avant-coureurs avaient été masqués chez les patients présentant un diabète insulino-dépendant ont aussi été signalées, quoique rarement. Dans les études cliniques, une réduction légère de la fréquence cardiaque au repos a été rapportée chez certains patients. Bronchospasme (en particulier chez les patients présentant une maladie bronchospasmodique préexistante), toux, céphalées, asthénie, fatigue, douleur thoracique, alopecie, éruption psoriasiforme ou exacerbation d'un psoriasis, signes et symptômes d'une réaction allergique, y compris une réaction anaphylactique, un œdème angio-neurotique, de l'urticaire, une éruption cutanée locale ou générale, étourdissements, aggravation des signes et des symptômes de myasthénie grave, insomnie, cauchemars, perte de la mémoire, paresthésie, diarrhée, dyspepsie, sécheresse buccale, douleur abdominale, diminution de la libido, maladie de La Peyronie, dysfonction sexuelle; lupus érythémateux disséminé; myalgie.

### **Maléate de timolol (présentation pour administration orale)**

Les effets indésirables rapportés en clinique après l'administration de maléate de timolol par voie orale peuvent être considérés comme des effets secondaires possibles du collyre au maléate de timolol.

## **7.2. Effets indésirables rapportés dans les études cliniques**

Étant donné que les essais cliniques sont menés dans des conditions très spécifiques, les taux des effets indésirables observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Dans les études cliniques, aucun effet secondaire particulier à cette association médicamenteuse n'a été rapporté. Les seuls effets indésirables signalés sont ceux qui avaient déjà été rapportés avec le chlorhydrate de dorzolamide ou le maléate de timolol. Les effets indésirables courants ont été, en règle générale, légers et n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement.

Au cours d'études cliniques d'une durée pouvant atteindre 15 mois, 1 035 patients ont été traités au moyen de dorzolamide et de timolol. Environ 2,4 % des patients ont dû cesser l'administration de dorzolamide et de timolol en raison d'effets indésirables oculaires. Environ 1,2 % des patients ont abandonné le traitement à cause d'effets indésirables locaux évoquant une allergie ou une hypersensibilité.

Les effets indésirables reliés au médicament les plus souvent signalés ont été : sensation de brûlure et picotements oculaires (10,7 %), altération du goût (5,8 %), érosion de la cornée (2,0 %), hyperémie conjonctivale (1,8 %), vision brouillée (1,4 %), larmoiement (1,0 %) et démangeaison oculaire. Une lithiase rénale a été rapportée, quoique rarement (0,9 %).

### **7.3. Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit**

Les effets indésirables suivants ont été signalés après la commercialisation du produit : dyspnée, insuffisance respiratoire, dermatite de contact, bradycardie, bloc cardiaque, détachement choroïdien à la suite d'une chirurgie filtrante, nausées, œdème cornéen chez les patients atteints de glaucome qui présentent des anomalies endothéliales, notamment de la densité ou de la morphologie cellulaires, syndrome de Stevens-Johnson et épidermolyse bulleuse toxique.

## **8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **8.1. Aperçu**

Aucune étude précise portant sur les interactions médicamenteuses n'a été effectuée avec le dorzolamide et le timolol.

Cependant dans les études cliniques, on n'a pas observé d'interactions défavorables lorsque le dorzolamide et le timolol ont été utilisés en même temps que les médicaments à action générale suivants : inhibiteurs de l'ECA, bloqueurs des canaux calciques, diurétiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens, y compris l'acide acétylsalicylique, et hormones (p. ex., œstrogènes, insuline et thyroxine). Toutefois, on ne doit jamais écarter totalement le risque d'interaction avec un autre médicament.

### **8.2. Interactions médicament-médicament**

Les médicaments énumérés dans ce tableau sont fondés sur des rapports de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Les interactions médicamenteuses suivantes ont été reliées à l'un des composants de RIVA-DORZOLAMIDE/TIMOLOL ou à d'autres bêtabloquants ou des sulfamides.

**Déséquilibre acido-basique :** Le dorzolamide, l'un des composants de RIVA-DORZOLAMIDE/TIMOLOL, est un inhibiteur de l'anhydrase carbonique qui est absorbé dans la circulation générale même si le produit est administré par voie topique. Dans les études cliniques, le collyre au chlorhydrate de dorzolamide n'a pas été relié à un déséquilibre acido-basique. Cependant, un tel déséquilibre a été rapporté avec l'administration d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie orale et a entraîné, dans certains cas, des interactions médicamenteuses (p. ex., toxicité liée à un traitement au moyen de fortes doses de salicylates).

Par conséquent, on doit prendre en considération le risque de telles interactions médicamenteuses chez les patients qui suivent un traitement au moyen de RIVA-DORZOLAMIDE/TIMOLOL.

**Bloqueurs des canaux calciques ou médicaments provoquant une déplétion des catécholamines** : L'administration du collyre au maléate de timolol en même temps que la prise par voie orale de bloqueurs des canaux calciques, de médicaments provoquant une déplétion des catécholamines, d'antiarythmiques, de parasymphomimétiques ou de bêtabloquants peut entraîner des effets additifs et causer de l'hypotension, des troubles de la conduction auriculoventriculaire, une insuffisance ventriculaire gauche ou une bradycardie marquée.

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

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

**Bêtabloquants** : On doit surveiller de près l'état des patients qui reçoivent déjà un bêtabloquant par voie orale et à qui l'on administre RIVA-DORZOLAMIDE/TIMOLOL afin de déceler tout effet additif sur la pression intraoculaire, ou encore sur les effets généraux du blocage des récepteurs bêta. L'administration concomitante de deux bêtabloquants topiques n'est pas recommandée.

**Épinéphrine** : Bien que RIVA-DORZOLAMIDE/TIMOLOL administré seul n'ait que peu sinon pas d'effet sur le diamètre pupillaire, on a rapporté à l'occasion une mydriase lorsque le maléate de timolol a été administré concurremment avec de l'épinéphrine.

### 8.3. Interactions médicament-épreuves de laboratoire

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

### 8.4. Interactions entre médicaments et mode de vie

#### **Effets sur la capacité de conduire et d'utiliser des machines**

Certains effets secondaires de RIVA-DORZOLAMIDE/TIMOLOL peuvent affecter la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

## 9 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 9.1. Mode d'action

Le dorzolamide et le timolol est un médicament combinant le chlorhydrate dorzolamide au maléate timolol. Chacun de ses deux composants réduit la pression intraoculaire élevée en diminuant la sécrétion d'humeur aqueuse par des mécanismes différents.

Le chlorhydrate de dorzolamide est un puissant inhibiteur de l'anhydrase carbonique II chez l'humain. L'inhibition de l'anhydrase carbonique au niveau du procès ciliaire de l'œil entraîne une diminution de la sécrétion d'humeur aqueuse, présumément par un ralentissement de la formation d'ions bicarbonate suivi d'une réduction du transport du sodium et des liquides. Le maléate de timolol est un inhibiteur non sélectif des récepteurs bêta-adrénergiques dépourvu d'activité sympathicomimétique intrinsèque importante, d'activité dépressive directe sur le myocarde ou d'effet anesthésique local (activité stabilisatrice de la membrane). L'effet combiné de ces deux substances entraîne une réduction de la pression intraoculaire plus marquée que celle obtenue avec chacun de ces médicaments administrés seuls.

Après une administration topique, le dorzolamide et le timolol réduisent la pression intraoculaire élevée, que l'augmentation soit liée ou non à un glaucome. L'hypertension oculaire est un facteur de risque majeur dans la pathogenèse des lésions du nerf optique et l'amputation du champ visuel liées au glaucome. Plus la pression intraoculaire est élevée, plus le risque d'amputation du champ visuel et de lésions du nerf optique est grand. Le dorzolamide et le timolol réduisent la pression intraoculaire sans provoquer les réactions défavorables couramment reliées aux myotiques, tels l'héméralopie, le spasme d'accommodation et la constriction pupillaire.

### 9.2. Pharmacocinétique

#### Chlorhydrate de dorzolamide

**Absorption :** À la différence des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique administrés par voie orale, le chlorhydrate de dorzolamide, qui est administré par voie topique, exerce ses effets à des doses beaucoup plus faibles, ce qui permet de réduire la concentration du médicament dans la circulation.

**Distribution :** Après une administration topique, le dorzolamide atteint la circulation générale. Afin d'évaluer l'inhibition générale potentielle à la suite d'une administration topique d'anhydrase carbonique, on a calculé les concentrations du médicament et de son métabolite dans les globules rouges et dans le plasma, puis mesuré l'inhibition de l'anhydrase carbonique dans les globules rouges. On a observé une accumulation de dorzolamide dans les globules rouges lors d'une administration prolongée en raison d'une fixation sélective sur l'anhydrase carbonique II (AC-II) alors qu'on a noté le maintien de concentrations extrêmement faibles du médicament libre dans le plasma.

**Métabolisme :** La substance médicamenteuse mère forme un seul métabolite N-déséthyl; ce dernier exerce une inhibition moins puissante sur l'AC-II que la molécule mère, mais il inhibe aussi une isoenzyme moins active, l'AC-I. Le métabolite s'accumule aussi dans les globules rouges où il se lie surtout à l'AC-I. Le dorzolamide se lie de façon modérée aux protéines plasmatiques (environ 33 %).

**Élimination** : Le dorzolamide est excrété sous forme inchangée dans l'urine de même que son métabolite. Lorsqu'on cesse l'administration du médicament, le dorzolamide est éliminé des globules rouges de façon non linéaire, c'est-à-dire que l'on observe en premier lieu une diminution rapide de la concentration du médicament, suivie d'une phase d'élimination plus lente; la demi-vie est d'environ quatre mois.

En vue de simuler l'exposition maximale dans la circulation générale après une administration topique prolongée, le dorzolamide a été administré par voie orale à huit sujets en bonne santé pendant une période pouvant atteindre 20 semaines. La dose quotidienne de 4 mg de dorzolamide qui a été administrée par voie orale équivaut à peu près à la quantité maximale de dorzolamide délivrée lors de l'administration par voie topique du collyre au chlorhydrate de dorzolamide à 2 %, 3 fois par jour. Le dorzolamide et son métabolite ont atteint l'état d'équilibre en 4 et 13 semaines, respectivement, et les observations suivantes ont été rapportées :

- les concentrations plasmatiques de dorzolamide et de son métabolite ont été, en règle générale, au-dessous du seuil de quantification (15 nM), indiquant ainsi que la quantité de médicament ou de métabolite à l'état libre était presque nulle;
- dans les globules rouges, la concentration de dorzolamide s'est rapprochée du taux équivalant à la capacité de fixation de l'AC-II (20 à 25 µM) et celle du métabolite s'est située aux environs de 12 à 15 µM, soit bien au-dessous du taux équivalant à la capacité de fixation de l'AC-I (125 à 155 µM);
- dans les globules rouges, l'inhibition de l'activité de l'AC-II et celle de l'activité totale de l'anhydrase carbonique ont été inférieures aux seuils d'inhibition présumés nécessaires pour obtenir un effet sur la fonction rénale et la respiration.

### **Maléate de timolol**

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

**Distribution** : Le maléate de timolol se lie de façon réversible à un constituant de la membrane cellulaire, soit le récepteur bêta-adrénergique, inhibant ainsi la réponse biologique qui se produit généralement lorsque le récepteur est activé. Cet antagonisme spécifique de compétition inhibe la stimulation des récepteurs bêta-adrénergiques provoquée par les catécholamines tant endogènes qu'exogènes (agonistes). Il est possible d'inverser ce blocage en augmentant la concentration de l'agoniste, ce qui rétablira la réponse biologique habituelle.

**Métabolisme** : Le maléate de timolol (isomère optique S[-]) subit un métabolisme important à la suite d'une administration orale ou ophthalmique. Si l'on se fonde sur le métabolisme de la débrisoquine, on peut présumer que le métabolisme du timolol est régi en majeure partie par l'isoenzyme 2D6 du cytochrome P450. Le dorzolamide est éliminé surtout par excrétion urinaire sous forme inchangée. La voie métabolique utilisée par le dorzolamide (isoenzymes 2C9, 2C19 et 3A4 du cytochrome P450) est différente de celle empruntée par le timolol. Par conséquent, il est peu probable que l'administration conjointe de timolol et de dorzolamide affecte l'exposition générale à l'un ou l'autre de ces médicaments. Le timolol se fixe modérément (< 60 %) aux protéines plasmatiques.

**Élimination** : 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.

Dans une étude en vue de déterminer les concentrations plasmatiques de médicament chez six sujets, on a calculé l'exposition générale au timolol après deux administrations quotidiennes par voie topique d'un collyre au maléate de timolol à 0,5 %. La concentration plasmatique maximale moyenne a été de 0,46 ng/mL après l'administration du matin et de 0,35 ng/mL après celle de l'après-midi.

On a estimé que la biodisponibilité générale du timolol à la suite d'une administration intraoculaire équivalait à environ 50 % des concentrations plasmatiques (10 à 20 ng/mL) mesurées après une dose de 5 mg, administrée par voie orale.

## **10 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION**

### **Collyre RIVA-DORZOLAMIDE/TIMOLOL**

Conserver le produit entre 15 °C et 30 °C. Protéger de la lumière.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 11 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

RIVA-DORZOLAMIDE/TIMOLOL renferme du chlorhydrate de dorzolamide et du maléate de timolol.

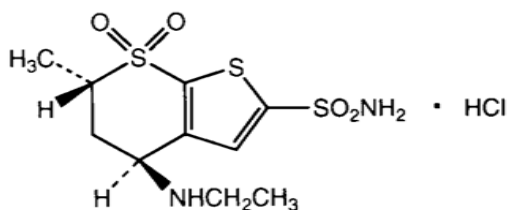
#### Chlorhydrate de dorzolamide

Dénomination commune : chlorhydrate de dorzolamide

Nom chimique : monochlorhydrate de (4S-trans)-4-(Éthylamino)-5,6-dihydro-6-méthyl-4H-thiéno[2,3-b]thiopyran-2-sulfamide 7,7-dioxyde. Le chlorhydrate de dorzolamide a une activité optique.

Formule et masse moléculaires :  $C_{10}H_{16}N_2O_4S_3 \cdot HCl$ , 360,91

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Le chlorhydrate de dorzolamide se présente sous forme de poudre fluide cristalline, blanche ou blanc cassé, soluble dans l'eau et légèrement soluble dans le méthanol et l'éthanol. Le point de fusion est d'environ 264°C.

Son pouvoir rotatoire spécifique est de  $\alpha_{405}^{25} (C=1, \text{eau}) = \sim -17^\circ$ .



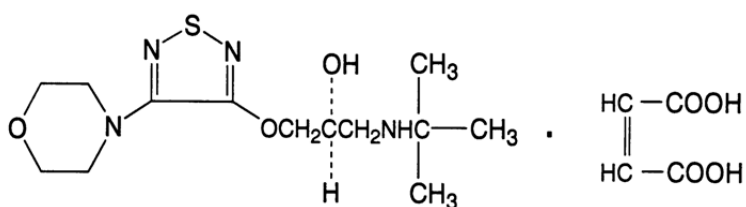
## Maléate de timolol

Dénomination commune : maléate de timolol

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

Formule et masse moléculaires :  $C_{13}H_{24}N_4O_3S \cdot C_4H_4O_4$ , 432,50

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Le maléate de timolol est un inhibiteur des récepteurs bêta-adrénergiques. Il possède un atome asymétrique de carbone et se présente sous la forme d'isomère lévogyre. Le maléate de timolol est une poudre cristalline blanche, inodore, soluble dans l'eau, le méthanol et l'alcool. Le point de fusion se situe entre 201,5 °C et 202,5 °C.

## 12 ÉTUDES CLINIQUES

### 12.1. Conception de l'essai et aspects démographiques

Des études cliniques internationales d'une durée pouvant atteindre 15 mois ont été menées en vue de comparer l'effet sur la pression intraoculaire (PIO) du dorzolamide et du timolol administrés 2 fois par jour (le matin et au coucher) à ceux de chacun de ses deux composants, soit le timolol à 0,5 % et le dorzolamide à 2,0 %, administrés séparément ou conjointement, chez des patients présentant un glaucome ou une hypertension oculaire pour qui un traitement concomitant était approprié. La cohorte de sujets comportait des patients qui ne suivaient pas de traitement et des patients dont la PIO n'était pas maîtrisée adéquatement au moyen du timolol en monothérapie. L'effet hypotensif du collyre de dorzolamide et de timolol administré 2 fois par jour sur la pression intraoculaire s'est révélé supérieur à celui d'une monothérapie soit avec le dorzolamide à 2 % administré 3 fois par jour, soit avec le timolol à 0,5 % administré 2 fois par jour. Par ailleurs, l'effet du dorzolamide et du timolol administré 2 fois par jour a été équivalent à celui du traitement concomitant au moyen du dorzolamide administré 2 fois par jour et du timolol administré 2 fois par jour.

#### Comparaison avec le traitement concomitant (après un traitement initial au moyen du timolol)

Dans une étude clinique de trois mois avec répartition aléatoire, menée à double insu et en mode parallèle, les patients ont reçu soit le dorzolamide et le timolol administrés 2 fois par jour (n = 151), soit le timolol à 0,5 % administré 2 fois par jour plus le dorzolamide à 2 % administré 2 fois par jour (n = 148). Lors de l'effet minimal le matin (heure 0) et de l'effet maximal le matin (heure 2), on a observé chez les patients traités au moyen de dorzolamide et de timolol une réduction de la PIO équivalente à celle notée chez les patients à qui on avait administré chacun des deux composants de façon concomitante. Par rapport aux valeurs de départ, soit celles obtenues après 2 semaines de monothérapie au moyen du timolol à 0,5 % administré 2 fois par jour, les réductions de la PIO ont été les suivantes :

**Table 2 – Réduction moyenne additionnelle de la PIO par rapport aux valeurs de départ (mmHg)<sup>a</sup>**

	<b>Jour 90 (heure 0)</b>	<b>Jour 90 (heure 2)</b>
Collyre de dorzolamide et de timolol, 2 f.p.j.	4,2 [16,3 %]	5,4 [21,6 %]
Timolol à 0,5 % 2 f.p.j. + dorzolamide à 2,0 % 2 f.p.j.	4,2 [16,3 %]	5,4 [21,8 %]

<sup>a</sup> Pour être admissibles à l'étude, les patients devaient présenter une PIO  $\geq$  22 mmHg.

#### Comparaison avec la monothérapie

Dans quatre études cliniques d'une durée de trois mois avec répartition aléatoire, menées à double insu et en mode parallèle, on a comparé le dorzolamide et le timolol administrés 2 fois par jour au timolol à 0,5 % administré seul 2 fois par jour et au dorzolamide à 2,0 % administré seul 3 fois par jour. Deux études (n = 685) ont été menées auprès de patients présentant une PIO initiale  $\geq$  24 mmHg à la suite d'un sevrage de tout traitement antérieur destiné à réduire la pression intraoculaire. Deux autres études (n = 500) ont été effectuées auprès de patients dont la PIO élevée ( $\geq$  22 mmHg) n'était pas adéquatement maîtrisée après 3 semaines d'une monothérapie au moyen de timolol à 0,5 % administré 2 fois par jour. Selon les analyses a posteriori des données regroupées des quatre études mentionnées ci-dessus (études après

sevrage thérapeutique et études après un traitement initial de 3 semaines au moyen de timolol), la différence quant aux effets du collyre de dorzolamide et de timolol et du dorzolamide sur la PIO a varié entre 7,8 % et 8,9 % lors de l'effet minimal le matin (heure 0) et se situait à 9,9 % lors de l'effet maximal le matin (heure 2), alors que la différence relative aux effets du collyre de dorzolamide et de timolol et du timolol sur la PIO a varié entre 2,9 % et 3,5 % lors de l'effet minimal le matin (heure 0) et entre 6,9 % et 9,0 % lors de l'effet maximal le matin (heure 2). Ces différences sont significatives du point de vue statistique et favorisent l'utilisation de l'association médicamenteuse.

### **Études à long terme**

Des prolongations de deux études ont été menées au su pendant une période pouvant atteindre 12 mois. Au cours de cette période, l'effet favorable du dorzolamide et du timolol administrés 2 fois par jour sur la PIO a été démontré tout au long de la journée et cet effet s'est maintenu au cours d'un traitement prolongé.

## **13 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**

### **Toxicité aiguë**

La DL<sub>50</sub> du chlorhydrate de dorzolamide administré par voie orale est de 1 320 mg/kg (3 960 mg/m<sup>2</sup>) chez les souris mâles et femelles et de 1 927 mg/kg (11 369 mg/m<sup>2</sup>) chez les rates.

La DL<sub>50</sub> du maléate de timolol administré par voie orale est de 1 190 mg/kg (3 570 mg/m<sup>2</sup>) chez les souris femelles et de 900 mg/kg (5 310 mg/m<sup>2</sup>) chez les rates.

### **Toxicité chronique**

#### ***Chlorhydrate de dorzolamide et maléate de timolol***

On n'a observé aucune réaction défavorable oculaire chez des lapins et des chiens qui avaient reçu par voie topique un collyre au chlorhydrate de dorzolamide et au maléate de timolol dans des études de 3 mois et de 6 mois, respectivement.

De même, on n'a observé aucune réaction défavorable oculaire chez des singes et des lapins qui avaient reçu conjointement par voie topique des collyres au chlorhydrate de dorzolamide à 2 % et au maléate de timolol à 0,5 % dans des études de 15 jours et de 1 mois, respectivement.

#### ***Maléate de timolol***

Aucun effet oculaire indésirable n'a été observé chez des lapins et des chiens qui avaient été traités au moyen d'un collyre au maléate de timolol par voie topique dans des études de 1 an et de 2 ans, respectivement.

#### ***Chlorhydrate de dorzolamide***

Au cours des études portant sur la toxicité de doses orales répétées de chlorhydrate de dorzolamide chez des rongeurs, des chiens et des singes, on a noté les effets décrits ci-dessous :

- Une augmentation de la fréquence d'hyperplasie de l'épithélium urinaire a été observée chez les rats et les souris. Il s'agit d'une réaction spécifique à la classe des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (IAC) chez les rongeurs, attribuable à une augmentation de

la concentration de sodium, de potassium et de cristaux dans l'urine ainsi qu'à une hausse du pH urinaire

- Un autre effet spécifique de la classe des IAC observé uniquement chez les rongeurs a été l'aspect granuleux du cytoplasme des cellules médullaires du rein associé à une déplétion potassique rénale. On n'a pas observé de doses sans effet à l'égard de ces modifications microscopiques. Cependant, ces observations sont spécifiques aux rongeurs et n'ont pas été notées chez les singes à des doses, administrées par voie orale, pouvant atteindre 50 mg/kg/jour (625 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain).
- Une acidose métabolique et une hyperplasie consécutive des glandes fundiques de l'estomac ont été observées chez les chiens et les singes. Chez les chiens, les modifications gastriques ont été observées à des doses faibles, soit à partir de 0,2 mg/kg/jour dans une étude de un mois, mais ont disparu avec la poursuite du traitement; elles étaient absentes après un an de traitement chez les animaux qui avaient reçu des doses pouvant atteindre 2 mg/kg/jour. Dans une étude de un mois menée chez des singes, cette modification gastrique a été notée à une dose de 50 mg/kg/jour administrée par voie orale, mais aucun effet n'a été observé à une dose de 10 mg/kg/jour administrée par voie orale, ou lorsqu'une dose de 0,4 mg/kg/jour (~ 5 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain) a été appliquée par voie topique dans l'œil pendant un an.
- Un autre effet relié aux doses élevées, observé chez des chiens et des singes (doses  $\geq$  1,5 mg/kg/jour et 50 mg/kg/jour, respectivement) dans des études de courte durée, a été une diminution du remaniement osseux, probablement attribuable à l'inhibition de l'anhydrase carbonique dans les ostéoclastes. Des études plus longues effectuées chez des chiens ont démontré que cette modification était transitoire.
- Des diminutions marginales et non progressives de certains paramètres de la lignée érythrocytaire ont été observées à des concentrations plasmatiques de dorzolamide de 50 ng/mL chez les chiens et de 1 660 ng/mL chez les singes. Les concentrations plasmatiques de dorzolamide chez les humains qui reçoivent la dose ophtalmique maximale recommandée sont, en règle générale,  $\leq$  5 ng/mL.

## Études sur la carcinogénèse

### ***Chlorhydrate de dorzolamide***

Dans une étude de deux ans portant sur l'administration par voie orale de chlorhydrate de dorzolamide à des rats Sprague-Dawley mâles et femelles, on a observé des papillomes vésicaux chez les rats mâles dans le groupe recevant la dose la plus élevée, soit 20 mg/kg/jour (250 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain). On n'a pas noté de papillomes chez les rats qui avaient reçu par voie orale des doses équivalant à environ douze fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain. Dans une étude de 21 mois, aucune tumeur reliée au traitement n'a été observée chez des souris mâles et femelles qui avaient reçu par voie orale des doses pouvant atteindre 75 mg/kg/jour (~ 900 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain).

L'augmentation de la fréquence des papillomes vésicaux chez les rats mâles ayant reçu de fortes doses est un effet caractéristique de la classe des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique chez les rats, attribuable à une augmentation des concentrations de sodium, de potassium et de cristaux dans l'urine ainsi qu'à une hausse du pH urinaire, toutes ces modifications étant provoquées par les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique. Les rats sont particulièrement sujets à l'apparition de papillomes en réponse à la présence de corps étrangers, de substances

provoquant une cristallurie et de sels de sodium dans divers composés, qui sont inertes lorsqu'ils sont administrés sous forme de sels de calcium.

Aucune modification dans l'épithélium de la vessie n'a été observée chez des chiens qui avaient reçu par voie orale pendant un an des doses de dorzolamide de 2 mg/kg/jour, ou chez des singes qui avaient reçu par voie orale pendant un mois des doses de dorzolamide de 50 mg/kg/jour (chez les rats, les modifications de l'épithélium de la vessie sont survenues en moins de un mois après une administration par voie orale). En outre, les singes à qui l'on avait administré par voie topique dans l'œil une dose de 0,4 mg/kg/jour (~ 5 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain) pendant un an n'ont présenté aucune modification de l'épithélium vésical.

### **Maléate de timolol**

Dans une étude de 2 ans portant sur l'administration orale de maléate de timolol chez des rats, on a observé une augmentation significative du point de vue statistique ( $p \leq 0,05$ ) de la fréquence de phéochromocytomes surrenaliens chez les rats mâles qui avaient reçu 300 mg/kg/jour (300 fois<sup>aa</sup> la dose orale maximale recommandée chez l'humain). Une telle augmentation n'a pas été observée chez les rats qui avaient reçu des doses équivalant à 25 et à 100 fois la dose orale maximale recommandée chez l'humain.

Dans des études portant sur le timolol administré par voie orale à des souris pour la durée de leur vie, on a observé une hausse significative sur le plan statistique ( $p \leq 0,05$ ) de l'incidence des tumeurs pulmonaires bénignes et malignes, des polypes utérins bénins et des adénocarcinomes mammaires chez les souris femelles qui avaient reçu du timolol à raison de 500 mg/kg/jour (500 fois la dose maximale recommandée chez l'humain), mais non chez celles qui avaient reçu le timolol à raison de 5 ou de 50 mg/kg/jour. Dans une étude ultérieure menée chez des souris femelles au cours de laquelle les examens à l'autopsie ont été limités à l'utérus et aux poumons, on a également noté une augmentation significative du point de vue statistique de la fréquence des tumeurs pulmonaires chez les souris qui avaient reçu une dose de 500 mg/kg/jour.

L'augmentation de l'apparition des adénocarcinomes mammaires a été reliée à une hausse des taux sériques de prolactine observée chez des souris femelles à la posologie de 500 mg/kg/jour, mais non à celles de 5 ou de 50 mg/kg/jour. Chez les rongeurs, une augmentation de l'incidence des adénocarcinomes mammaires a été reliée à l'administration de plusieurs autres médicaments qui entraînent une hausse des taux sériques de prolactine, mais aucune corrélation entre des taux sériques élevés de prolactine et les tumeurs du sein n'a été établie chez l'humain. De plus, chez les femmes adultes qui ont reçu par voie orale du maléate de timolol à des doses pouvant atteindre 60 mg, soit la posologie orale maximale recommandée chez l'humain, on n'a observé aucune modification significative du point de vue clinique des taux sériques de prolactine.

## **Études sur la mutagenèse**

### **Chlorhydrate de dorzolamide**

Le chlorhydrate de dorzolamide s'est révélé dépourvu d'effet potentiel mutagène selon les évaluations effectuées à l'aide des cinq épreuves suivantes : (1) épreuves cytogénétiques *in vivo* (souris) à des doses pouvant atteindre 500 mg/kg/jour (6 250 fois la dose ophtalmique

---

<sup>a</sup> La dose orale maximale recommandée est de 60 mg de timolol. Une goutte du collyre au maléate de timolol à 0,5 % contient environ 1/300 de cette dose, soit approximativement 0,2 mg.

maximale recommandée chez l'humain); (2) recherche d'aberrations chromosomiques *in vitro*; (3) épreuve par élution alcaline; (4) épreuve V-79 (à des doses pouvant atteindre 10 µM) et (5) épreuve d'Ames, au cours de laquelle la concentration de chlorhydrate de dorzolamide la plus élevée, soit 10 000 µg/boîte de Petri, n'a pas été reliée à une augmentation d'au moins le double du nombre de révertants dans les souches de *S. typhimurium* et de *E. coli* utilisées pour les tests.

### **Maléate de timolol**

Le maléate de timolol s'est révélé dépourvu d'effet potentiel mutagène *in vivo* (souris), selon le test du micronucléus et les épreuves cytogénétiques (doses pouvant atteindre 800 mg/kg), et *in vitro* selon un test de transformation néoplasique (jusqu'à 100 µg/mL). Lors de l'épreuve d'Ames, les concentrations de timolol les plus élevées, soit 5 000 ou 10 000 µg/boîte de Petri, ont été reliées à des augmentations significatives du point de vue statistique ( $p \leq 0,05$ ) du nombre de révertants dans la souche TA 100 utilisée pour le test (dans sept épreuves de réplication), mais non dans les trois autres souches. Dans les épreuves sur la souche TA 100, aucun lien entre la dose et la réponse n'a été mis en évidence de façon constante, et le nombre de révertants dans la souche TA 100 par rapport à la souche témoin n'a pas atteint le double. Un rapport de 2 est habituellement considéré comme le seuil de positivité dans l'épreuve d'Ames.

## **Reproduction**

### **Chlorhydrate de dorzolamide**

Dans les études sur la reproduction chez les rats ayant reçu du chlorhydrate de dorzolamide, on n'a observé aucune réaction défavorable chez les mâles et les femelles qui avaient reçu des doses pouvant atteindre respectivement 188 ou 94 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain.

### **Maléate de timolol**

Dans les études sur la reproduction et la fertilité chez les rats, on n'a noté aucun effet indésirable du timolol sur la fertilité des mâles et des femelles qui avaient reçu des doses pouvant atteindre 150 fois la dose orale maximale recommandée chez l'humain.

## **Études sur le développement**

### **Chlorhydrate de dorzolamide**

Aucune malformation du fœtus reliée au traitement n'a été mise en évidence dans les études évaluant les effets toxiques du chlorhydrate de dorzolamide sur le développement de la progéniture des rats qui avaient reçu par voie orale des doses pouvant atteindre 10 mg/kg/jour (125 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain). Des études portant sur les effets nuisibles au développement, chez des lapins ayant reçu par voie orale des doses de chlorhydrate de dorzolamide  $\geq 2,5$  mg/kg/jour (31 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain), ont mis en évidence des malformations vertébrales. Ces malformations se sont manifestées seulement aux doses provoquant une acidose métabolique qui a donné lieu à une réduction du gain pondéral chez les mères et à une diminution du poids chez les fœtus. Ces malformations, observées seulement aux doses toxiques pour la mère, semblent représenter un effet caractéristique de la classe médicamenteuse relié à un déséquilibre électrolytique et acido-basique, telles une diminution du taux de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> veineux, une baisse du pH veineux et une diminution de la kaliémie. Aucune malformation reliée au traitement n'a été observée à la dose de 1,0 mg/kg/jour (13 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain). L'acétazolamide, un inhibiteur de l'anhydrase carbonique

administré par voie orale, cause des malformations du squelette chez les rats et les lapins par un mécanisme similaire.

Dans une étude sur le chlorhydrate de dorzolamide chez des rates qui allaitent, on a observé une diminution du gain pondéral de 5 % à 7 % pendant la période de lactation chez la progéniture des rates qui avaient reçu par voie orale une dose de chlorhydrate de dorzolamide de 7,5 mg/kg/jour (94 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain). On a aussi observé un léger retard du développement postnatal (éruption des incisives, canalisation vaginale et ouverture des yeux), attribuable à la réduction du poids fœtal, chez la progéniture des rates qui avaient reçu une dose de 7,5 mg/kg/jour (94 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain).

### ***Maléate de timolol***

Des études sur la tératogenèse, effectuées chez des souris et des lapins recevant du timolol à des doses pouvant atteindre 50 mg/kg/jour (50 fois la dose orale maximale recommandée chez l'humain) n'ont pas révélé d'effet tératogène. Bien que l'on ait observé chez les rats un retard de l'ossification du fœtus à cette dose, on n'a pas noté d'effets indésirables sur le développement postnatal de la progéniture. À une dose de 1 000 mg/kg/jour (1 000 fois la dose orale maximale recommandée chez l'humain), le timolol s'est révélé toxique pour la mère chez les souris et a entraîné une augmentation du nombre des résorptions fœtales. On a également observé une augmentation de la fréquence des résorptions fœtales chez les lapins à une dose équivalant à 100 fois la dose orale maximale recommandée chez l'humain, mais, dans ce cas, il n'y a pas eu d'effet toxique manifeste pour la mère.

## **14 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN**

Monographie de produit, COSOPT (chlorhydrate de dorzolamide et maléate de timolol) solution ophtalmique (collyre), 20 mg/mL de chlorhydrate de dorzolamide et 5 mg/mL de maléate de timolol, tel que commercialisé par by Elvium Life Sciences. N° de contrôle de la présentation 241421, (15 septembre 2020).

# LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

### Pr RIVA-DORZOLAMIDE/TIMOLOL Collyre de dorzolamide et de timolol, BP

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **RIVA-DORZOLAMIDE/TIMOLOL** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **RIVA-DORZOLAMIDE/TIMOLOL**.

#### **Pourquoi RIVA-DORZOLAMIDE/TIMOLOL est-il utilisé?**

RIVA-DORZOLAMIDE/TIMOLOL est indiqué pour le traitement d'une pression intraoculaire (PIO) élevée chez les patients présentant :

- une hypertension oculaire
- un glaucome à angle ouvert

Ce médicament est utilisé en association avec d'autres médicaments.

#### **Comment RIVA-DORZOLAMIDE/TIMOLOL agit-il?**

RIVA-DORZOLAMIDE/TIMOLOL est la combinaison de deux médicaments. Un d'entre eux est un puissant inhibiteur de l'anhydrase carbonique. L'autre est un bêtabloquant. Chacun de ses deux composants réduit la pression intraoculaire par des mécanismes différents.

#### **Quels sont les ingrédients dans RIVA-DORZOLAMIDE/TIMOLOL?**

Ingrédients médicinaux : Dorzolamide (sous forme de chlorhydrate de dorzolamide) et timolol (sous forme de maléate de timolol)  
Ingrédients non médicinaux : Hydroxyéthylcellulose, mannitol, citrate de sodium dihydraté, solution d'hydroxyde de sodium, et eau pour injection.

Le chlorure de benzalkonium est ajouté au collyre RIVA-DORZOLAMIDE/TIMOLOL uniquement en tant qu'agent de conservation.

#### **RIVA-DORZOLAMIDE/TIMOLOL est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

Sous forme de solution ophtalmique (collyre) contenant 20 mg / mL de dorzolamide (sous forme de chlorhydrate de dorzolamide) et 5 mg / mL de timolol (sous forme de maléate de timolol).

#### **Ne prenez pas RIVA-DORZOLAMIDE/TIMOLOL si :**

- vous êtes allergique à RIVA-DORZOLAMIDE/TIMOLOL ou à l'un des ingrédients entrant dans la préparation. Voir « Quels sont les ingrédients dans RIVA-DORZOLAMIDE/TIMOLOL? »
- vous avez ou avez eu certains problèmes respiratoires graves, comme l'asthme
- vous présentez une maladie pulmonaire obstructive chronique



- vous souffrez d'une maladie cardiaque (p.ex., des battements cardiaques lents ou irréguliers)
- vous avez des troubles rénaux graves
- vous prenez actuellement des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie orale
- vous avez moins de 18 ans

**Pour éviter des effets secondaires et afin de garantir une bonne utilisation du médicament, consultez votre professionnel de la santé avant de prendre RIVA-DORZOLAMIDE/TIMOLOL. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :**

- présentez des troubles pulmonaires ou respiratoires, comme une maladie pulmonaire obstructive chronique;
- avez une faiblesse musculaire au niveau des yeux;
- avez eu des troubles cardiaques, comme une insuffisance cardiaque;
- avez une maladie cardiaque appelée bloc cardiaque du 1<sup>er</sup> degré;
- avez une allergie à un quelconque médicament;
- êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir;
- allaitez ou avez l'intention de le faire;
- avez ou avez eu des troubles rénaux;
- avez ou avez eu des troubles hépatiques;
- avez ou avez eu des troubles thyroïdiens;
- avez ou avez eu des troubles circulatoires, comme le syndrome de Raynaud;
- souffrez ou avez souffert de diabète ou d'autres troubles glycémiques;
- avez certains problèmes oculaires, comme des lésions à la cornée, ou avez déjà subi une intervention chirurgicale oculaire;
- devez subir une intervention chirurgicale importante, y compris une intervention oculaire, car RIVA-DORZOLAMIDE/TIMOLOL peut modifier les effets de certains médicaments utilisés durant l'anesthésie.

**Autres mises en garde à connaître :**

***Verres de contact***

Si vous portez des verres de contact, vous devriez consulter votre médecin avant d'utiliser le collyre RIVA-DORZOLAMIDE/TIMOLOL. RIVA-DORZOLAMIDE/TIMOLOL contient du chlorure de benzalkonium en tant qu'agent de conservation, peut former un dépôt sur les verres de contact souples. Il faut donc retirer les verres de contact avant d'administrer RIVA-DORZOLAMIDE/TIMOLOL et attendre au moins 15 minutes avant de les replacer sur l'œil.

***Conduite d'un véhicule ou fonctionnement d'une machine***

Après avoir administré RIVA-DORZOLAMIDE/TIMOLOL, vous devez attendre que votre vision ne soit plus floue avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.**

## **Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec RIVA-DORZOLAMIDE/TIMOLOL :**

- autres médicaments (y compris des gouttes pour les yeux) que vous utilisez ou avez l'intention d'utiliser;
- médicaments utilisés pour réduire la tension artérielle, comme la clonidine et les médicaments appelés « bloqueurs des canaux calciques »;
- médicaments utilisés pour traiter des troubles cardiaques, comme la quinidine et les médicaments appelés « bêta-bloquants »;
- médicaments utilisés pour traiter le diabète, comme l'insuline ou les hypoglycémifiants à administration orale;
- médicaments utilisés pour traiter la dépression appelés « inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine »;
- acide acétylsalicylique utilisé pour faire baisser la fièvre ou soulager la douleur;
- médicaments appelés « sulfamides » utilisés pour traiter les infections bactériennes.

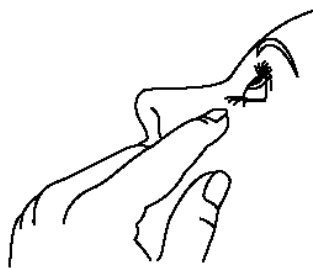
## **Comment prendre RIVA-DORZOLAMIDE/TIMOLOL :**

- Prenez RIVA-DORZOLAMIDE/TIMOLOL en suivant exactement les directives de votre professionnel de la santé.
- Si vous utilisez RIVA-DORZOLAMIDE/TIMOLOL en même temps que d'autres gouttes ophtalmiques, vous devez espacer l'administration des deux médicaments d'au moins 10 minutes.
- 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, évitez que l'embout de flacon ne touche une surface quelconque. Si vous croyez que votre médicament pourrait avoir été contaminé ou si vous présentez une infection oculaire, communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Si vous n'arrivez pas à vous administrer RIVA-DORZOLAMIDE/TIMOLOL, un membre de la famille ou un soignant peut vous aider.

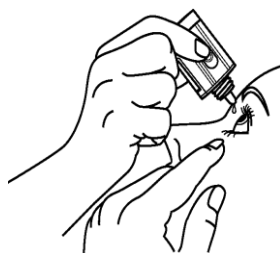
## **Collyre RIVA-DORZOLAMIDE/TIMOLOL**

1. Avant d'administrer RIVA-DORZOLAMIDE/TIMOLOL pour la première fois, assurez-vous que la bande de sécurité sur le devant du flacon n'est pas rompue.
2. Tirez sur la bande de sécurité pour briser le sceau.
3. Pour ouvrir le flacon, dévissez le bouchon dans le sens des flèches illustrées sur le dessus du bouchon. Pour enlever le bouchon, ne le tirez pas directement vers le haut sans le tourner, car cela empêcherait le flacon distributeur de fonctionner normalement.

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.



5. Inversez le flacon et appuyez légèrement avec le pouce ou l'index (comme indiqué) jusqu'à ce qu'une seule goutte soit distribuée dans l'œil.



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

6. Après l'instillation de RIVA-DORZOLAMIDE/TIMOLOL, appuyez sur le coin de l'œil, près du nez (comme illustré), pendant 2 minutes, afin que RIVA-DORZOLAMIDE/TIMOLOL demeure sur la surface de l'œil.



7. Si vous avez de la difficulté à faire sortir les gouttes de médicament après avoir ouvert le flacon pour la première fois, replacez le bouchon sur le flacon et revissez-le; puis, enlevez le bouchon de nouveau en le tournant dans le sens des flèches indiquées sur le dessus du bouchon.
8. Répétez les étapes 4, 5 et 6 pour l'autre œil, si telle est la prescription du professionnel de la santé.
9. Revissez le bouchon jusqu'à ce qu'il soit en contact étroit avec le flacon. Ne serez pas trop, car cela pourrait endommager le flacon et le bouchon.

10. L'embout du flacon distributeur est conçu pour délivrer une seule goutte; par conséquent, il ne faut pas agrandir l'orifice de l'embout.
11. Lorsque toutes les doses auront été administrées, il restera un peu de RIVA-DORZOLAMIDE/TIMOLOL dans le flacon distributeur. Ceci est normal, puisque le flacon contient une quantité additionnelle de RIVA-DORZOLAMIDE/TIMOLOL. Ne vous inquiétez pas, vous avez reçu la quantité exacte de RIVA-DORZOLAMIDE/TIMOLOL prescrite par votre médecin. N'essayez pas de retirer l'excès de médicament du flacon distributeur.

#### **Dose habituelle :**

La posologie usuelle est de une goutte administrée dans chaque œil atteint, 2 fois par jour.

Votre professionnel de la santé vous dira la dose exacte de RIVA-DORZOLAMIDE/TIMOLOL que vous devez administrer et pendant combien de temps vous devez le faire.

#### **Surdosage :**

Les symptômes pouvant être reliés à un surdosage sont, entre autres, un essoufflement, des battements cardiaques faibles, des étourdissements, des maux de tête, etc. Si vous croyez avoir reçu une dose excessive de RIVA-DORZOLAMIDE/TIMOLOL, consultez un professionnel de la santé.

Si vous croyez voir administré trop de RIVA-DORZOLAMIDE/TIMOLOL, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez aucun symptôme.

#### **Dose oubliée :**

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

#### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à RIVA-DORZOLAMIDE/TIMOLOL ?**

En prenant RIVA-DORZOLAMIDE/TIMOLOL, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux énumérés dans cette liste. Si vous ressentez des effets secondaires non énumérés ici, contactez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre les suivants :

- sensation de brûlure, picotements, démangeaison ou rougeur au niveau des yeux;
- larmolement;
- vision brouillée;
- gonflement des paupières ou formation de croûtes sur les paupières;
- modification du goût, y compris un goût amer dans la bouche;
- douleur musculaire;
- douleur abdominale;
- maux de tête;
- saignements de nez;
- sécheresse de la bouche;

- nausée;
- fatigue.

<b>Effets secondaires graves et mesure à prendre</b>			
<b>Symptôme / effet</b>	<b>Contactez votre professionnel de la santé</b>		<b>Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiate</b>
	<b>Seulement si l'effet est grave</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>PEU COURANT</b>			
Battements cardiaques lents			✓
<b>RARE</b>			
<b>Effets cardiaques</b> : battements cardiaques irréguliers, bloc cardiaque et tension artérielle basse			✓
<b>Épidermolyse bulleuse toxique</b> (réaction cutanée grave) : rougeur, cloques sur la peau ou peau qui pèle sur de grandes régions du corps			✓
<b>Réactions allergiques</b> : éruption cutanée, urticaire, enflure de la bouche, de la gorge et des lèvres, difficulté à respirer, peau bleutée, choc, perte de conscience, tension artérielle basse			✓
<b>Syndrome Stevens-Johnson</b> (éruption cutanée grave) : rougeur, cloques sur la peau ou peau qui pèle au niveau de l'intérieur des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des parties génitales, avec fièvre, frissons maux de tête, toux, courbatures ou gonflement des ganglions			✓
<b>Urolithiase</b> (calculs aux reins) : douleur en urinant, fortes douleurs en dessous des côtes, sur le côté et dans le dos			✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non-mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné d'être associé à l'emploi des produits de santé à Santé Canada :

- en visitant la page web sur la Déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour l'information relative à la déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345

*REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

### **Entreposage :**

Conserver à température ambiante entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de la lumière.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

### **Pour en savoir davantage au sujet de RIVA-DORZOLAMIDE/TIMOLOL, vous pouvez :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est publié sur le site web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); le site web du fabricant ([www.labriva.com](http://www.labriva.com)), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-363-7988.

Le présent dépliant a été rédigé par :

#### **Laboratoire Riva Inc.**

660 Boul. Industriel  
Blainville, Québec  
J7C 3V4

[www.labriva.com](http://www.labriva.com)

Dernière révision : 14 juin 2021