

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

IOPIDINE 0,5 %, collyre en solution

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de solution contient 5 mg d'apraclonidine (sous forme de chlorhydrate)

Excipient à effet notoire : 1 ml de solution contient 0,1 mg de chlorure de benzalkonium

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Collyre en solution.

Solution transparente à jaune pâle

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

IOPIDINE 0,5 %, collyre en solution est indiqué dans le traitement additionnel à court terme du glaucome chronique chez les patients recevant un traitement médical à la dose maximale tolérée et nécessitant une réduction supplémentaire de la pression intra-oculaire (PIO) afin de retarder le traitement au laser ou le traitement chirurgical.

L'efficacité de IOPIDINE à réduire la PIO diminue avec le temps chez la majorité des patients. Même si certains patients ont pu être traités avec succès par IOPIDINE sur de plus longues périodes, l'effet bénéfique n'excède pas un mois chez la plupart des patients.

L'ajout de IOPIDINE chez des patients utilisant déjà deux médicaments réduisant la formation d'humeur aqueuse (c'est-à-dire bêta-bloquants plus inhibiteur de l'anhydrase carbonique) comme un traitement médical maximal toléré, ne se traduit pas nécessairement par un effet bénéfique supplémentaire. En effet, IOPIDINE agit en réduisant la formation d'humeur aqueuse et l'addition d'un troisième médicament agissant par ce mécanisme ne conduit pas nécessairement à un abaissement significatif de la PIO.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Instiller une goutte de IOPIDINE dans l'œil ou les yeux malades trois fois par jour. IOPIDINE devant être utilisé en association avec d'autres médicaments antiglaucomeux, il est nécessaire de respecter un intervalle d'environ cinq minutes entre l'instillation de chaque médicament, afin de ne pas éliminer la dose précédente. Les pommades ophtalmiques doivent être administrées en dernier. Si la goutte de IOPIDINE n'est pas retenue par l'œil qu'elle qu'en soit la raison, le patient doit y instiller une seconde goutte. La durée maximale de traitement recommandée est d'un mois en raison de la perte d'efficacité du produit au cours du temps (tachyphylaxie). Cependant, certains patients pourraient bénéficier du traitement par IOPIDINE sur de plus

longues périodes.

L'administration chez le sujet âgé ne nécessite aucune précaution particulière.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de IOPIDINE chez les enfants n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Usage oculaire uniquement.

Après ouverture du bouchon, si la bague d'inviolabilité au niveau du col du flacon est trop lâche, la retirer avant d'utiliser le produit.

Après instillation, l'occlusion nasolacrymale ou la fermeture douce des paupières est recommandée. Ceci peut réduire l'absorption systémique des médicaments administrés par voie oculaire et diminuer les effets secondaires indésirables systémiques.

4.3. Contre-indications

- IOPIDINE est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents de pathologie cardiovasculaire sévère ou instable et non contrôlée incluant l'hypertension artérielle sévère non contrôlée.
- IOPIDINE est contre-indiqué chez les enfants.
- IOPIDINE est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité à l'un des composants de la formule ou à la clonidine administrée par voie générale ainsi que chez les patients recevant des inhibiteurs de monoamine oxydase, des sympathomimétiques systémiques ou des antidépresseurs tricycliques.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Bien que l'administration topique de IOPIDINE ait peu d'effet sur la fréquence cardiaque ou la pression artérielle dans les études cliniques réalisées chez les patients glaucomateux dont certains présentaient une pathologie cardiovasculaire, la possibilité de survenue d'un malaise vagal doit être considérée et des précautions doivent être prises chez les patients présentant de tels antécédents.

IOPIDINE doit être administré avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'angor, une insuffisance coronarienne sévère, un infarctus du myocarde récent, une insuffisance cardiaque manifeste, une hypertension, une maladie cardiovasculaire, incluant l'apoplexie, une maladie cérébrovasculaire, un syndrome Parkinsonien, une insuffisance rénale chronique, une maladie de Raynaud ou une thromboangéite oblitérante.

Une attention et une surveillance particulières sont recommandées chez les sujets déprimés, l'apraclonidine ayant été, dans de rares cas, associée à une dépression.

Dans le cas d'un glaucome évolué, si une baisse de l'acuité visuelle apparaît immédiatement après administration de IOPIDINE, le traitement doit être interrompu.

Comme pour tous les patients glaucomateux sous traitement maximal toléré, les patients traités par IOPIDINE pour retarder l'intervention chirurgicale doivent faire l'objet d'examen de suivi fréquents et le traitement doit être interrompu si la pression intra-oculaire augmente significativement. La perte d'efficacité dans le temps, observée chez la plupart des patients apparaît comme un phénomène individuel dont le délai de survenue est variable et justifie une

surveillance étroite. De plus, chez ces patients, le champ visuel doit être évalué périodiquement. Il n'existe pas de données sur l'apraclonidine en administration locale chez les patients ayant une insuffisance rénale ou hépatique. L'absorption systémique d'apraclonidine après une administration locale est faible et conduit à des taux plasmatiques inférieurs à 1,0 ng/ml. Cependant il est conseillé de surveiller les patients ayant une insuffisance rénale ou hépatique. Chez les patients ayant une insuffisance hépatique, les paramètres cardiovasculaires doivent également être étroitement surveillés, étant donné que la clonidine utilisée par voie systémique est partiellement métabolisée dans le foie.

L'utilisation de IOPIDINE peut entraîner une réaction d'intolérance oculaire caractérisée soit entièrement soit en partie par une hyperémie oculaire, un prurit oculaire, une gêne oculaire, un larmoiement augmenté, une sensation anormale dans l'œil, un œdème des paupières et un œdème conjonctival (voir rubrique 4.8). En cas de survenue de tels symptômes oculaires, le traitement par IOPIDINE doit être arrêté. De plus, les données précliniques laissent penser que certains patients pourraient développer une sensibilisation de contact lors de l'utilisation répétée du médicament. Les signes d'intolérance oculaire sont plus fréquents chez les patients traités depuis plus d'un mois.

L'arrêt du traitement dans le cas d'augmentation de la pression intra-oculaire devra coïncider avec la mise en place d'un traitement alternatif, ou d'une intervention chirurgicale destinée à réduire la pression.

L'apraclonidine étant un hypotenseur puissant agissant sur la pression intra-oculaire, les patients chez qui une diminution excessive de la pression intra-oculaire survient, doivent être étroitement surveillés.

IOPIDINE contient du chlorure de benzalkonium

Ce médicament contient 0,5 mg et 1 mg de chlorure de benzalkonium dans respectivement 5 ml et 10 ml de collyre, équivalent à une concentration de 0,1 mg/ml.

IOPIDINE contient du chlorure de benzalkonium qui peut entraîner une irritation et est connu pour teinter les lentilles de contact souples. Le contact avec les lentilles de contact souples doit être évité. Les patients doivent être informés qu'ils doivent enlever leurs lentilles de contact avant l'instillation de IOPIDINE et qu'ils doivent attendre 15 minutes après l'instillation avant de les remettre.

Le chlorure de benzalkonium peut être à l'origine d'une irritation oculaire, de symptômes de sécheresse oculaire, et peut affecter le film lacrymal et la surface cornéenne. Il doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de sécheresse oculaire et chez les patients dont la cornée pourrait être endommagée. Les patients doivent être étroitement surveillés en cas d'utilisation prolongée.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

IOPIDINE est contre-indiqué chez les patients recevant des inhibiteurs de la monoamine oxydase, des sympathomimétiques systémiques ou des antidépresseurs tricycliques (voir rubrique 4.3).

Le risque d'interactions cliniquement pertinentes apparaît faible étant donné les concentrations plasmatiques d'apraclonidine obtenues après administration par voie oculaire. Il n'a été signalé aucun cas d'interaction médicamenteuse chez les patients recevant de façon concomitante des médicaments destinés à traiter un glaucome ou d'autres pathologies oculaires ou toute autre pathologie systémique rencontrée au cours des études cliniques. Bien qu'aucune interaction médicamenteuse spécifique avec les médicaments antiglaucomateux topiques ou avec des médicaments administrés par voie systémique n'ait été identifiée au cours des études cliniques de IOPIDINE, la possibilité d'un effet potentialisateur ou additif avec les dépresseurs du système nerveux central (alcool, barbituriques, opiacés, sédatifs, anesthésiques) doit être prise en compte. En théorie, l'utilisation de IOPIDINE en association avec des sympathomimétiques

locaux pourrait provoquer une augmentation de la pression artérielle systémique, et de ce fait, la pression artérielle doit être vérifiée en début de traitement chez les patients recevant ce type d'association thérapeutique.

La prudence est recommandée chez les patients prenant des antidépresseurs tricycliques qui peuvent agir sur le métabolisme et le recaptage des amines circulantes.

Un effet hypotensif additif a été rapporté lorsque la clonidine administrée par voie systémique a été associée à un traitement neuroleptique. L'administration systémique de la clonidine pourrait inhiber la production de catécholamines en réponse à une hypoglycémie induite par l'insuline et pourrait masquer les signes et les symptômes de l'hypoglycémie.

Comme l'apraclonidine peut diminuer la fréquence cardiaque et la pression artérielle, la prudence est recommandée lors de l'utilisation de médicaments tels que les bêta-bloquants (ophtalmiques et systémiques), les antihypertenseurs et les glucosides cardiotoniques. La fréquence cardiaque et la pression artérielle des patients recevant des médicaments cardiovasculaires en même temps que IOPIDINE, doivent être fréquemment surveillées. La prudence s'impose chez les patients recevant simultanément de la clonidine et d'autres agents pharmacologiques similaires.

En cas de traitement concomitant par plusieurs médicaments ophtalmiques topiques, attendre au moins 5 minutes entre chaque administration. Les pommades ophtalmiques doivent être administrées en dernier.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de IOPIDINE chez la femme enceinte.

IOPIDINE n'est pas recommandé pendant la grossesse.

Des études réalisées chez l'animal ont montré l'absence d'effet tératogène chez les rats et les lapins. Une embryotoxicité a été observée lorsque les lapines gravides ont été exposées, par voie orale, à des doses d'apraclonidine (doses > 1,25 mg/kg/jour) qui étaient toxiques pour la mère et administrées pendant toute la période d'organogénèse à des taux (mg/kg/j) 60 fois supérieurs aux posologies de IOPIDINE collyre recommandées pour une personne de 50 kg.

Allaitement

Il n'a pas encore été établi si l'apraclonidine administré par voie topique est excrétée dans le lait maternel.

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut pas être exclu. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec IOPIDINE.

Fertilité

Aucune étude n'a été conduite pour évaluer l'effet d'une administration topique oculaire de IOPIDINE sur la fertilité masculine ou féminine. Chez les rats, aucun effet sur la fertilité n'a été observé après l'administration par voie orale d'apraclonidine.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

IOPIDINE a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Les médicaments de type "clonidine" pouvant provoquer des vertiges ou une somnolence, il est recommandé aux patients présentant ces effets de ne pas conduire de véhicule ni d'utiliser de machine. L'attention des conducteurs de véhicules et des utilisateurs de machines doit être portée sur les risques liés à l'emploi de ce médicament.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Au cours d'études cliniques avec IOPIDINE, les effets indésirables les plus fréquents étaient l'hyperémie oculaire, le prurit oculaire, et la conjonctivite, survenant chez environ 12% à 23% des patients.

Les effets indésirables suivants sont classés selon la convention suivante : très fréquents (? 1/10), fréquents (? 1/100 à < 1/10), peu fréquents (? 1/1 000 à < 1/100), rares (? 1/10 000 à < 1/1 000), très rares (< 1/10 000), ou indéterminés (ne peuvent être estimés sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

| Classe de systèmes d'organes | Terme préféré MedDRA (v. 19.0) |
|--|---|
| Infections et infestations | Fréquents : rhinite |
| Troubles du système immunitaire | Indéterminés : hypersensibilité |
| Troubles psychiatriques | Peu fréquents : dépression, nervosité, insomnie |
| Troubles du système nerveux | Fréquents : céphalée, dysgueusie Peu fréquents : vertiges, anomalie de la coordination, somnolence, paresthésie |
| Troubles oculaires | Très fréquents : conjonctivite, prurit oculaire, hyperémie oculaire Fréquents : ?dème de la paupière, ?il sec, follicules conjonctivaux, sensation de corps étranger dans l'œil, formation de croûtes sur le bord des paupières, augmentation de l'écoulement lacrymal, gêne oculaire Peu fréquents : mydriase, kératite, kératopathie, réduction de l'acuité visuelle, dégradation de la vision, photophobie, vision trouble, érosion cornéenne, infiltrats cornéens, blépharospasme, blépharite, ptôsis de la paupière, érythème de la paupière, douleur oculaire, ?dème oculaire, trouble de la paupière, desquamation au niveau de la paupière, rétractation de la paupière, troubles vasculaires conjonctivaux, ?dème conjonctival, écoulement oculaire, irritation oculaire |
| Troubles cardiaques | Peu fréquents : douleur thoracique, ?dème périphérique, arythmie |
| Troubles vasculaires | Peu fréquents : vasodilatation |
| Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux | Fréquents : sécheresse nasale |

| | |
|---|---|
| Peu fréquents : asthme, dyspnée, rhinorrhée, parosmie, irritation de la gorge | |
| Troubles gastro-intestinaux | Fréquents : sécheresse de la bouche Peu fréquents : nausée, constipation |
| Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés | Fréquents : dermatite Peu fréquents : dermatite de contact, ?dème de la face |
| Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif | Peu fréquents : myalgie |
| Troubles généraux et accidents liés au site d'administration | Fréquents : asthénie Peu fréquents : malaise, fatigue, irritabilité |
| Investigations | Peu fréquents : coloration cornéenne |

Description d'effets indésirables sélectionnés

L'utilisation d'IOPIDINE peut entraîner une réaction d'intolérance oculaire (voir rubrique 4.4.). Le délai moyen d'apparition de ces réactions était de 44 jours (de 1 à 127 jours).

Au cours des études cliniques, le taux global d'interruptions de traitement imputables à IOPIDINE était de 15 %. Les événements les plus courants conduisant à l'interruption du traitement incluaient (par ordre décroissant de fréquence) : hyperémie oculaire, prurit oculaire, larmoiement augmenté, gêne oculaire, ?dème des paupières, sécheresse de la bouche et sensation anormale dans l'œil.

La possibilité de survenue d'une bradycardie due à l'effet agoniste alpha-2-adrénergique de l'apraclonidine doit être prise en compte. Bien qu'aucun cas de bradycardie n'ait été rapporté lors de l'utilisation de IOPIDINE collyre dans les études cliniques, des rapports occasionnels ont été reçus suite à la surveillance du produit après sa mise sur le marché.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

4.9. Surdosage

IOPIDINE peut être éliminé de l'œil par lavage à l'eau tiède ou au sérum physiologique stérile. Les manifestations suivantes ont été rapportées après ingestion intentionnelle ou accidentelle de clonidine par voie orale : hypotension, hypertension transitoire, asthénie, vomissement, irritabilité, réflexes diminués ou absents, léthargie, somnolence, sédation ou coma, pâleur, hypothermie, bradycardie, troubles de la conduction, arythmie, sécheresse de la bouche, myosis, apnée, dépression respiratoire, hypoventilation et convulsion. Le traitement d'un surdosage par voie orale comprend un traitement adapté et symptomatique ; la fonction ventilatoire doit être maintenue. L'hémodialyse a un intérêt limité car elle ne permet d'éliminer au maximum que 5% du produit circulant.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Ophtalmologiques ; Antiglaucmateux et myotiques, code ATC : S01E A03.

L'apraclonidine est un agoniste alpha-2-adrénergique relativement sélectif sans activité stabilisante de membrane significative (anesthésique local). Après instillation dans l'œil, l'apraclonidine entraîne une réduction de la pression intra-oculaire. L'apraclonidine en solution ophtalmique a peu d'effet sur les paramètres cardiovasculaires. Les études de fluorophotométrie chez l'homme suggèrent que le mécanisme d'action de l'effet hypotensif oculaire de l'apraclonidine est lié à une réduction de la formation de l'humeur aqueuse. Le délai d'action de IOPIDINE 0,5 % collyre est d'environ une heure et la réduction de la pression intra-oculaire atteint son maximum habituellement trois à cinq heures après l'application d'une dose unique.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Après administration oculaire locale chez les lapins blancs néo-zélandais, l'apraclonidine atteint sa concentration maximale dans l'humeur aqueuse, l'iris, le corps ciliaire et le cristallin, en deux heures. C'est la cornée qui présente la concentration la plus forte et la plus rapidement atteinte (20 minutes). La distribution tissulaire de l'apraclonidine, de la concentration la plus élevée à la concentration la plus faible, exprimée en microgrammes équivalents par gramme de tissu, se répartit comme suit : cornée, iris-corps ciliaire, humeur aqueuse, cristallin et humeur vitrée. La demi-vie d'élimination de l'apraclonidine dans l'humeur aqueuse est estimée à environ deux heures.

La concentration plasmatique d'apraclonidine après administration oculaire locale bilatérale trois fois par jour de IOPIDINE chez les volontaires sains, est inférieure à 1,0 ng/ml. L'état d'équilibre est atteint après cinq jours d'administration. La demi-vie du produit est estimée à huit heures.

5.3. Données de sécurité préclinique

L'administration d'apraclonidine par voie intraveineuse et par voie locale oculaire chez les chats et chez les singes entraîne une réduction du flux sanguin dans le segment antérieur, alors que le flux vers le segment postérieur, c'est à dire rétine, choroïde ou tête du nerf optique n'est pas touché. Chez les primates, le traitement chronique par le chlorhydrate d'apraclonidine à 15 mg/ml par voie oculaire, trois fois par jour pendant un an, n'a pas conduit à des effets morphologiques témoignant d'une vasoconstriction des segments antérieur ou postérieur de l'œil. Bien qu'aucune étude du flux sanguin oculaire n'ait été effectuée chez l'homme, les études réalisées chez l'animal montrent que ce médicament peut être utilisé sans danger dans le traitement du glaucome chronique.

Toxicité aiguë

La DL50 per os est comprise entre 5 mg/kg (souris) et 64 mg/kg (rats) ; aucun décès n'est survenu chez les primates à la dose de 55 mg/kg.

Toxicité subchronique et chronique

Par voie orale

Des rats et des souris ont reçu par voie orale des doses journalières s'élevant respectivement jusqu'à 1,2 mg/kg et 2 mg/kg sur une période de 13 semaines. La dose mortelle a été de 1,2 mg/kg/jour à 1,6 mg/kg/jour. Des troubles de la défécation, une distension abdominale et des opacifications cornéennes ont été observées.

Par voie locale

Chez le lapin, l'administration oculaire locale de solutions de chlorhydrate d'apraclonidine (2 gouttes instillées toutes les 30 minutes dans l'œil, pendant 6 heures) a conduit à une irritation cornéenne et conjonctivale dose-dépendante à partir de 5 mg/ml.

Des lapins ont toléré une solution à 15 mg/ml (2 gouttes, 3 fois par jour) sur une période d'un mois, sans manifestation de signes de toxicité systémique. Ont toutefois été observées une irritation conjonctivale et une opacification cornéenne sporadique minimale.

Aucune manifestation ophtalmique ou systémique imputable au traitement n'a été observée chez les singes ayant reçu 3 fois par jour pendant 1 an après administration oculaire locale des solutions de chlorhydrate d'apraclonidine à 5, 10 et 15 mg/ml.

Tolérance locale

Les tests du pouvoir sensibilisant réalisés chez le cobaye ont prouvé que le chlorhydrate d'apraclonidine était modérément sensibilisant.

Pouvoir mutagène et carcinogène

Les tests de mutagénéicité du chlorhydrate d'apraclonidine utilisant différents systèmes de référence ont tous donné des résultats négatifs. Des atteintes oculaires (kératites) et rénales ont toutefois été signalées pendant ces études de cancérogénèse.

Toxicité pour la reproduction

Des études réalisées chez les rats et les lapins n'ont révélé aucun effet tératogène, toutefois une faible toxicité fœtale a été observée à 60 fois la dose thérapeutique.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Chlorure de benzalkonium, acétate de sodium (trihydraté), chlorure de sodium, acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium (ajustement du pH), eau purifiée.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

4 semaines après la première ouverture.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Ne pas mettre au réfrigérateur, ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

5 ml et/ou 10 ml en flacon (polyéthylène basse densité blanc), muni d'un embout compte-gouttes (polyéthylène basse densité naturel) et d'un capuchon blanc (polypropylène).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

ESSENTIAL PHARMA LIMITED,
VISION EXCHANGE BUILDING
TRIQ IT-TERRITORJALS, ZONE 1,
CENTRAL BUSINESS DISTRICT,
BIRKIRKARA, CBD 1070,
MALTE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 338 389 8 0 : 5 ml en flacon (PE).
- 34009 338 390 6 2 : 10 ml en flacon (PE).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.