

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

IOPIDINE 5 mg/ml, 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 5 mg/ml 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 un traitement au laser ou une chirurgie de glaucome.

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'adjonction de IOPIDINE chez des patients utilisant déjà deux médicaments réduisant la formation d'humeur aqueuse (c'est-à-dire bêta-bloquant et 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

Il faut instiller une goutte de IOPIDINE dans l'œil ou les yeux atteint(s) trois fois par jour.

Comme IOPIDINE sera utilisé en association avec d'autres thérapies oculaires antiglaucomateuses, 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 appliquées en dernier lieu. Si la goutte de IOPIDINE n'est pas retenue par l'œil qu'elle qu'en soit la raison, le patient doit répéter la posologie en instillant une autre goutte dans l'œil. 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 pendant 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

Uniquement pour utilisation oculaire.

Avant d'utiliser le médicament, retirez la bague de sécurité si elle est détachée après avoir ôté le bouchon.

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 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, y compris 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 préparation ou à la clonidine systémique, ainsi que chez les patients recevant des inhibiteurs de la monoamine-oxidase, 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 d'une syncope vasovagale doit être considérée et la prudence est de mise chez les patients présentant de tels antécédents.

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

La prudence et une surveillance attentive s'imposent chez les sujets déprimés, l'apraclonidine ayant été rarement associée dans ce cas.

Dans le cas d'un glaucome évolué, si une diminution de la vue apparaît immédiatement après administration de IOPIDINE, le traitement doit être interrompu.

Comme pour tous les patients glaucomateux sous traitement médical 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 arrêté si la pression intra-oculaire augmente significativement. La perte d'effet 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 topique chez les patients ayant une insuffisance rénale ou hépatique. L'absorption systémique d'apraclonidine suite à une administration topique 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 des symptômes d'hyperémie oculaire, prurit oculaire, gêne oculaire, larmoiement augmenté, une sensation anormale, œdème palpébral et œdème de la conjonctive (voir rubrique 4.8). En cas de survenue de tels symptômes oculaires, le traitement par IOPIDINE doit être arrêté. De plus, les données précliniques suggèrent que certains patients pourraient développer une sensibilisation de contact lors de l'utilisation répétée du médicament. Les réactions d'intolérance oculaire sont plus fréquents chez les patients traités depuis plus d'un mois.

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

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

IOPIDINE contient le chlorure de benzalkonium

Ce médicament contient 0,5 mg et 1 mg de chlorure de benzalkonium par 5 ml et 10 ml respectivement, équivalent à 0,1 mg/ml.

IOPIDINE contient le chlorure de benzalkonium qui peut entraîner une irritation des yeux et qui est connu pour décolorer les lentilles de contact souples. Il faut éviter le contact avec les lentilles de contact souples. Par conséquent, les patients doivent enlever leurs lentilles de contact avant d'instiller IOPIDINE et ils doivent être conseillés d'attendre 15 minutes après l'instillation de IOPIDINE avant de remettre les lentilles de contact.

Le chlorure de benzalkonium est connu pour provoquer une irritation des yeux, des symptômes de l'oeil sec et peut affecter le film lacrymal et la surface de la cornée. Doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de l'oeil sec et ceux présentant un risque d'endommagement de la cornée. Les patients doivent être 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-oxidase, des sympathomimétiques systémiques ou des antidépresseurs tricycliques (voir rubrique 4.3).

Etant donné les taux plasmatiques d'apraclonidine suite à une administration par voie oculaire, il existe un faible risque d'interactions cliniquement significatives. Il n'a été signalé aucun cas d'interaction médicamenteuse chez les patients recevant de façon concomitante des médicaments destinés à traiter un glaucome, d'autres affections oculaires ou toute autre maladie systémique rencontrée au cours des études cliniques. Bien qu'aucune interaction médicamenteuse spécifique avec les médicaments antiglaucomateux administrés par voie topique ou avec des médicaments administrés par voie systémique n'ait été identifiée au cours des études cliniques de IOPIDINE, la possibilité d'un effet additif ou potentialisateur 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 topiques peut provoquer une augmentation de la pression artérielle systémique; la pression artérielle doit être vérifiée au début du 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 d'amines circulantes.

Un effet hypotensif additif a été rapporté lorsque la clonidine 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 abaisser 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 glycosides 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 concomittant par plusieurs médicaments ophtalmiques topiques, attendez au moins 5 minutes entre chaque administration. Les pommades ophtalmiques doivent être appliquées en dernier lieu.

4.6. Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de IOPIDINE pendant la grossesse. IOPIDINE n'est pas recommandé pendant la grossesse.

Des études effectuées chez l'animal n'ont pas montré d'effets tératogènes chez le rat et le lapin. 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/jour) > 60 fois la posologie de IOPIDINE collyre recommandée pour une personne de 50 kg.

Allaitement

On ne sait pas 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 par IOPIDINE.

Fertilité

Aucune étude n'a été conduite pour évaluer l'effet d'une administration topique oculaire de IOPIDINE sur la fertilité chez les mâles ou les femelles. Aucun effet sur la fertilité n'a été observé chez les rats après l'administration 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 type "clonidine" pouvant provoquer des vertiges ou une somnolence, il est recommandé aux patients atteints de vertiges ou de somnolence de ne pas conduire de véhicules ni d'utiliser des machines. L'attention des conducteurs de véhicules et des utilisateurs de machines doit être appelée 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 fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Classes de systèmes d'organes	Terminologie MedDRA (v. 19.0)
Infections et infestations	<i>Fréquent</i> : rhinite
Affections du système immunitaire	<i>Fréquence indéterminée</i> : hypersensibilité
Affections psychiatriques	<i>Peu fréquent</i> : dépression, nervosité, insomnie
Affections du système nerveux	<i>Fréquent</i> : céphalée, dysgueusie <i>Peu fréquent</i> : vertiges, anomalie de la coordination, somnolence, paresthésie
Affections oculaires	<i>Très fréquent</i> : conjonctivite, prurit oculaire, hyperémie oculaire <i>Fréquent</i> : œdème de la paupière, œil sec, follicules conjonctivaux, sensation de corps étranger dans l'œil, formation de croûtes sur les bords des paupières, augmentation du larmoiement, gêne oculaire <i>Peu fréquent</i> : mydriase, kératite, kératopathie, réduction de l'acuité visuelle, dégradation de la vision, photophobie, vision floue, érosion cornéenne, infiltrats cornéens, blépharospasme, blépharite, ptôsis de la paupière, erythème de la paupière, douleur oculaire, œdème oculaire, anomalies des paupières, desquamation au niveau de la paupière, rétraction de la paupière, troubles vasculaires conjonctivaux, œdème conjonctival, écoulement oculaire, irritation oculaire
Affections cardiaques	<i>Peu fréquent</i> : douleur thoracique, œdème périphérique, arythmie
Affections vasculaires	<i>Peu fréquent</i> : vasodilatation
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	<i>Fréquent</i> : sécheresse nasale <i>Peu fréquent</i> : asthme, dyspnée, rhinorrhée, parosmie, irritation de la gorge
Affections gastro-intestinales	<i>Fréquent</i> : sécheresse de la bouche <i>Peu fréquent</i> : nausées, constipation
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<i>Fréquent</i> : dermatite <i>Peu fréquent</i> : dermatite de contact, œdème de la face
Affections musculo-squelettiques et systémiques	<i>Peu fréquent</i> : myalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<i>Fréquent</i> : asthénie <i>Peu fréquent</i> : malaise, fatigue, irritabilité
Investigations	<i>Peu fréquent</i> : 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 (1 à 127 jours).

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

La possibilité de survenue de bradycardie due à l'effet agoniste alpha-2-adrénergique de l'apraclonidine doit être prise en compte. Bien qu'aucun cas de bradycardie due à IOPIDINE n'ait été rapporté dans les études cliniques, des rapports occasionnels ont été reçus en pharmacovigilance post-commercialisation.

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 :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELLES	Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou
---------------------------------------	---

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@afmps.be

Luxembourg:

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9. Surdosage

IOPIDINE peut être rincé de l'œil 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 abolis, léthargie, somnolence, sédation ou coma, pâleur, hypothermie, bradycardie, troubles de conduction, arythmie, sécheresse de la bouche, myosis, apnée, dépression respiratoire, hypoventilation et convulsion. Le traitement d'un surdosage par voie orale comprend un traitement de soutien et symptomatique; il faut maintenir les voies respiratoires ouvertes.

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 : Préparations oculaires ; préparations antiglaucomateuses 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 administré par voie oculaire a un effet minimal

sur les paramètres cardiovasculaires. Les études de fluorophotométrie aqueuse 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 est d'environ une heure et la réduction de la pression intra-oculaire atteint son maximum habituellement trois à cinq heures après l'administration d'une dose unique.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Après administration oculaire topique chez le lapin blanc Néo-Zélandais, l'apraclonidine atteint sa concentration maximale deux heures plus tard, dans l'humeur aqueuse, l'iris, le corps ciliaire et le cristallin. C'est la cornée qui présente la concentration la plus forte et la plus rapidement atteinte (après 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, est 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 topique et bilatérale trois fois par jour, de IOPIDINE chez le volontaire sain normal, était inférieure à 1,0 ng/ml. L'état d'équilibre était atteint après cinq jours. La demi-vie du produit était calculée à huit heures.

5.3. Données de sécurité préclinique

L'administration d'apraclonidine par voie intraveineuse et par voie topique oculaire chez le chat et chez le singe entraînait une réduction du flux sanguin dans le segment antérieur, alors que le flux vers le segment postérieur, c'est-à-dire rétine, choroïde et tête du nerf optique, n'a pas changé. Chez le primate, 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 du segment antérieur ou postérieur de l'œil. Bien qu'aucune étude du flux sanguin oculaire n'a été effectuée chez l'homme, les études effectuées chez l'animal offrent une base pour l'utilisation sûre de ce médicament dans le traitement du glaucome chronique.

Toxicité aiguë

La DL₅₀ orale était comprise entre 5 mg/kg (souris) et 64 mg/kg (rats) ; aucun décès n'est survenu chez le primate à la dose de 55 mg/kg.

Toxicité chronique et subchronique

Administration 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 défécation, une distension abdominale et des opacifications cornéennes ont été observées.

Administration par voie locale

Chez le lapin, l'administration oculaire topique 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 de 15 mg/ml (2 gouttes, 3 fois par jour) sur une période d'un mois, sans manifestation de signes de toxicité systémique. Une irritation conjonctivale et une opacification cornéenne sporadique minimale ont toutefois été observées.

Aucune manifestation ophtalmique ou systémique imputable au traitement n'a été observée chez le singe ayant reçu 3 fois par jour pendant 1 an par voie topique des solutions de chlorhydrate d'apraclonidine de 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 tumorigène

Des tests de mutagénicité de chlorhydrate d'apraclonidine utilisant différents systèmes standard ont tous donné des résultats négatifs. Des effets oculaires (kératite) et rénaux ont toutefois été signalés dans ces études de tumorigénèse.

Toxicité pour la reproduction

Bien que des études réalisées chez le rat et le lapin n'aient révélé aucun effet tératogène, une faible toxicité fœtale a toutefois 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

DROPTAINER en PEBD blanc de 5 ml et/ou 10 ml, avec un embout compte-goutte en PEBD naturel et un capuchon blanc en polypropylène.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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 D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE170125

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

Date de première autorisation: 2 décembre 1994.
Date de dernier renouvellement: 29 février 2012.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Approbation : 01/2023