

## IOPIDINE 1 %, collyre en solution

**DENOMINATION DU MEDICAMENT :** IOPIDINE 1 % m/V, collyre en solution. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Apraclonidine 1 % m/V (sous forme de chlorhydrate) 10 mg/ml. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Collyre en solution. IOPIDINE 1 % est une solution jaune pâle. **DONNEES CLINIQUES : Indications thérapeutiques :** IOPIDINE 1 % est indiqué pour contrôler ou prévenir les élévations post-chirurgicales de la pression intraoculaire chez les patients venant de subir une intervention au laser au niveau du segment antérieur de l'œil (les études cliniques ont été conduites sur des trabéculoplasties, des iridotomies et des capsulotomies). **Posologie et mode d'administration : Adultes (incluant les personnes âgées) :** Instiller une goutte de collyre dans l'œil à opérer, une heure avant le début de l'intervention chirurgicale au laser au niveau du segment antérieur de l'œil. Instiller une seconde goutte dans le même œil, immédiatement après la fin de l'intervention au laser. Si la goutte de IOPIDINE 1 % n'est pas retenue par l'œil après administration, quelle qu'en soit la raison, instiller une seconde goutte. Une occlusion nasolacrymale ou une fermeture douce des paupières après l'instillation est recommandée. Ceci peut réduire l'absorption systémique des traitements administrés par voie oculaire et conduire à une diminution des effets secondaires systémiques. L'administration chez le sujet âgé ne nécessite aucune précaution particulière. **Enfant :** La tolérance et l'efficacité de IOPIDINE n'ayant pas été établies chez l'enfant, IOPIDINE 1 % n'est pas recommandé chez celui-ci. **Contre-indications :** IOPIDINE 1 % est contre-indiqué en cas d'antécédents de pathologie cardio-vasculaire sévère ou instable et non contrôlée. IOPIDINE 1 % est contre-indiqué chez l'enfant, chez les patients recevant un traitement I.M.A.O., sympathomimétique par voie systémique ou antidépresseur de type tricyclique et chez les patients ayant une hypersensibilité à l'un des composants du collyre ou à la clonidine. **Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi : Mises en garde spéciales :** Ce collyre doit être administré uniquement par voie oculaire. Il ne doit pas être administré par voie injectable ou orale. Bien que l'instillation de deux gouttes de IOPIDINE 1 % ait eu peu d'effet sur la fréquence cardiaque ou la pression artérielle, au cours des études cliniques réalisées chez des patients qui subissaient une intervention chirurgicale au laser du segment antérieur de l'œil, y compris chez ceux présentant une pathologie cardiovasculaire, la survenue possible d'un malaise vagal doit être prise en compte, et des précautions doivent être prises chez les patients présentant de tels antécédents. IOPIDINE 1 % doit être administré avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'angor, une insuffisance coronarienne sévère, des antécédents récents d'infarctus du myocarde, une insuffisance cardiaque manifeste, une maladie cérébrovasculaire, une insuffisance rénale chronique, une maladie de Raynaud ou une thromboangéite oblitérante. Une prudence et une surveillance particulière s'imposent chez les sujets déprimés, l'apraclonidine ayant été, dans de rares cas, associée à une dépression. **Précautions particulières d'emploi :** Il n'existe pas de données, concernant l'administration locale d'apraclonidine, chez des patients ayant une insuffisance rénale ou hépatique. L'absorption systémique d'apraclonidine, après administration locale, est faible et conduit à des taux sanguins inférieurs à 1,0 ng/ml. Cependant, il est conseillé de surveiller les patients insuffisants rénaux ou hépatiques. Chez les patients ayant une insuffisance hépatique, les paramètres cardiovasculaires doivent également être étroitement surveillés, étant donné que la clonidine administrée par voie systémique est partiellement métabolisée par le foie. Du fait que l'apraclonidine est un hypotenseur puissant qui agit sur la pression intraoculaire, les patients, chez qui une diminution excessive de la pression intraoculaire (PIO) survient, doivent être étroitement surveillés. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :** Le risque d'interactions cliniquement pertinentes apparaît faible étant donné les concentrations plasmatiques d'apraclonidine obtenues après administration par voie oculaire. Bien qu'aucune interaction médicamenteuse spécifique avec les médicaments antiglaucomeux topiques ou avec des médicaments administrés par voie systémique n'ait été observée dans les études cliniques de IOPIDINE 1 %, 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 1 %, 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 masquer les signes et symptômes de l'hypoglycémie. Comme l'apraclonidine peut abaisser la fréquence cardiaque et la pression artérielle sanguine, 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 et IOPIDINE 1 %, doivent être fréquemment surveillés. La prudence s'impose chez les patients recevant simultanément de la clonidine et d'autres agents pharmacologiques apparentés. **Grossesse et allaitement : Grossesse :** Il n'y a pas de données liées à l'utilisation de IOPIDINE 1 % collyre en solution chez la femme enceinte. Les études précliniques avec l'apraclonidine ont montré une embryotoxicité (voir Données de sécurité préclinique). Le risque potentiel chez l'homme n'est pas connu. **Allaitement :** On ne sait pas si l'apraclonidine administrée par voie topique est excrétée dans le lait chez la femme. De nombreux médicaments étant excrétés dans le lait, la prudence s'impose lorsque IOPIDINE 1 % est administré chez la femme qui allaite. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines :** Les médicaments type "clonidine" peuvent provoquer une somnolence ; les patients qui ressentent une somnolence ne doivent pas conduire de véhicule, ni utiliser de machine. **Effets indésirables :** Les effets indésirables suivants observés chez moins de 2% des patients ont été rapportés suite à l'utilisation de IOPIDINE 1% dans la chirurgie au laser : **Affections Oculaires :** Fréquentes (> 1/100 < 1/10) : hyperémie oculaire. Peu Fréquentes (> 1/1000 ≤ 1/100) : hémorragie conjonctivale, mydriase, inflammation oculaire, affections des paupières (relèvement de la paupière supérieure). **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** Peu fréquentes (> 1/1000 < 1/100) : sécheresse nasale. **Investigations :** Peu fréquentes (> 1/1000 ≤ 1/100) : battements cardiaques irréguliers. Les effets indésirables suivants ont été observés au cours des études expérimentales en dehors de tout traitement par le laser, avec IOPIDINE 1% administré une à deux fois par jour pendant des périodes allant jusqu'à 28 jours. **Affections psychiatriques :** Peu fréquentes (> 1/1000 ≤ 1/100) : insomnie, rêves anormaux. **Affections du système nerveux :** Peu fréquentes (> 1/1000 ≤ 1/100) : syncope vagale, paresthésie, diminution de la libido, irritabilité. Rares (> 1/10.000 ≤ 1/1000) : hypoesthésie, dysgueusie, céphalée. **Affections oculaires :** Peu fréquentes (> 1/1000 ≤ 1/100) : hypotonie oculaire, acuité visuelle réduite (vision faible), hémorragie conjonctivale, mydriase, vision floue, allergie oculaire, affection des paupières (relèvement de la paupière supérieure), prurit oculaire, sécheresse oculaire, affection oculaire (blanchiment conjonctival), irritation oculaire, inconfort oculaire, sensation anormale dans l'œil. **Affections cardiaques :** Peu fréquentes (> 1/1000 ≤ 1/100) : bradycardie, palpitations. **Affections vasculaires :** Peu fréquentes (> 1/1000 ≤ 1/100) : hypotension orthostatique. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** Rares (> 1/10.000 ≤ 1/1000) : dyspnée, sécrétions bronchiques supérieures augmentées, inconfort nasal, sécheresse nasale. **Affections gastro-intestinales :** Peu fréquentes (> 1/1000 ≤ 1/100) : diarrhée, vomissements, douleur abdominale, troubles gastriques. Rares (> 1/10.000 ≤ 1/1000) : sécheresse de la bouche. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Rares (> 1/10.000 ≤ 1/1000)

: hyperhidrose, prurit. **Affections musculo-squelettiques, du tissu conjonctif et des os.** Rares (> 1/10.000 ≤ 1/1000) : douleurs aux extrémités.

**Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : Rares ( $> 1/10.000 \leq 1/1000$ ) : douleur thoracique, fatigue, sensation de chaud, sensation de chaud et froid. **Surdosage** : En cas de surdosage accidentel, IOPIDINE 1 % peut être éliminé de l'œil par rinçage à l'eau ou avec une solution saline stérile. Une fillette de 2 mois a reçu 1 goutte de IOPIDINE 1 % dans chaque œil. Deux ou trois heures plus tard, le nourrisson a présenté une pâleur extrême, une hypothermie et un myosis. Elle est devenue comateuse et a été traitée avec une perfusion de glucose. Le nourrisson est devenu éveillé mais léthargique et le rythme cardiaque était lent mais régulier. Le nourrisson s'est complètement rétabli sans séquelle. Un garçon de 23 mois a ingéré une quantité de IOPIDINE 5 mg/ml. L'enfant a été admis à l'hôpital pour hypothermie, bradycardie et somnolence. L'analyse de sang a révélé un taux sérique d'apraclonidine de 2,9 ng/ml. L'enfant a été réchauffé et traité par de l'atropine et de la dopamine conduisant à la suppression de l'hypothermie et de la bradycardie en 4 heures. L'enfant est resté somnolent pendant 24 heures et est sorti de l'hôpital 48 heures après son admission sans séquelle rapportée. Les manifestations suivantes ont été rapportées lors d'un surdosage avec une forme orale de clonidine : hypotension, hypertension transitoire, asthénie, vomissement, irritabilité, réflexes diminués ou abolis, 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 doit être 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 médicament circulant. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES** : **Propriétés pharmacodynamiques** : Classe pharmacothérapeutique : ANTI-GLAUCOMATEUX ET MYOTIQUES Code ATC : S01 EA03. L'apraclonidine est un agoniste alpha-2-adrénergique relativement sélectif sans activité stabilisante de membrane (anesthésique local). Après instillation dans l'œil, l'apraclonidine entraîne une réduction de la pression intraoculaire. 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 1 % est d'environ une heure et la réduction de la pression intraoculaire atteint son maximum habituellement trois à cinq heures après l'application d'une dose unique. **Propriétés pharmacocinétiques** : Après instillation oculaire chez des lapins albinos de Nouvelle-Zélande, 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 les  $C_{max}$  et  $T_{max}$  (20 minutes) les plus importants. La distribution tissulaire d'apraclonidine, de la concentration la plus élevée à la concentration la plus faible et 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 instillation oculaire bilatérale, trois fois par jour, d'apraclonidine 0,5 % en collyre, chez le volontaire sain, est inférieure à 1,0 ng/ml. L'état d'équilibre est atteint après 5 jours d'administration. La demi-vie d'élimination systémique de l'apraclonidine est approximativement de 8 heures. **Données de sécurité préclinique** : L'administration d'apraclonidine par voie intraveineuse et par voie oculaire chez le chat et chez le singe entraîne une réduction du flux sanguin dans le segment antérieur, alors que le flux vers le segment postérieur (rétine, choroïde ou tête du nerf optique) n'est pas modifié. Chez le primate, le traitement chronique par le chlorhydrate d'apraclonidine à 1,5 % par voie oculaire, trois fois par jour pendant un an, n'a pas entraîné de modification morphologique. **Toxicité aiguë** : La toxicité aiguë a été évaluée par voie intraveineuse et orale chez le rat et la souris et par voie orale chez le primate. La  $DL_{50}$  *per os* approximative est comprise entre 5,04 mg/kg (souris) et 63,9 mg/kg (rat) ; aucun décès n'est survenu chez le primate à la dose de 55 mg/kg. Chez les rongeurs, les signes toxiques incluaient léthargie, hypothermie, opacification cornéenne, présence de zones d'hémorragie et d'une distension du tractus gastro-intestinal. L'inhibition prononcée de la motilité gastro-intestinale est considérée comme la cause de mortalité chez la souris. La réduction de la motilité intestinale a été observée chez la souris après administration intraveineuse à la dose de 0,1 mg/kg. Une léthargie et des troubles du transit ont été observés chez le singe après administration orale à la dose de 55 mg/kg. Chez l'homme pour l'usage ophtalmique la dose normale est environ de 0,01 mg/kg/jour. **Toxicité subchronique et chronique** : Des lapins ont toléré le chlorhydrate d'apraclonidine en solution à 0,5 %, 1 % ou 1,5 % (2 gouttes 3 fois par jour) sur une période d'un mois, sans signe de toxicité systémique. Une opacification cornéenne minimale était observée de manière sporadique pour des yeux recevant la solution de chlorhydrate d'apraclonidine à 1,5 %. 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 chez le rat est de 1,2 mg/kg/jour et de 1,6 mg/kg/jour chez la souris. Parmi les réactions pharmacotoxiques, des troubles du transit, une distension abdominale ainsi que des opacifications cornéennes ont été observés de façon prédominante chez la souris femelle du groupe recevant la forte dose. Chez les rats du groupe "forte dose" qui sont morts avant la fin de l'étude, des effets lymphotoxiques au niveau de la rate et du thymus ont été observés, mais ces effets n'ont pas été notés chez les animaux encore vivants à la fin de l'étude. Aucune manifestation ophtalmique ou toxique imputable au traitement n'a été observée chez le singe ayant reçu, 3 fois par jour pendant 1 an, par voie oculaire, des solutions de chlorhydrate d'apraclonidine à 0,5 %, 1 % et 1,5 %. **Tolérance locale** : Chez le lapin l'administration oculaire locale de solutions de chlorhydrate d'apraclonidine à 0,5 %, 1 % et 1,5 % (2 gouttes instillées toutes les 30 minutes dans un œil, pendant 6 heures) a conduit à une irritation cornéenne et conjonctivale dose-dépendante. Les tests du pouvoir sensibilisant réalisés chez le cobaye ont prouvé que le chlorhydrate d'apraclonidine était modérément sensibilisant. **Pouvoir mutagène et carcinogène** : Tous les tests de mutagénicité du chlorhydrate d'apraclonidine utilisant différents systèmes de référence ont donné des résultats négatifs. Des études à long terme sur deux ans évaluant le pouvoir carcinogène chez le rat (aux doses de 0,1, 0,3 et 1,0 mg/kg/jour) et chez la souris (aux doses de 0,1, 0,3 et 0,6 mg/kg/jour) n'ont révélé aucun signe de potentiel carcinogène du chlorhydrate d'apraclonidine. Ces deux espèces ont présenté une fréquence accrue d'altérations oculaires (minéralisation et néovascularisation de la cornée et kératite), qui ont été imputées à la diminution du film lacrymal pharmacologiquement induite par le médicament. De plus, des modifications rénales (minéralisation) ont été observées chez le rat à partir de 0,3 mg/kg/jour. **Toxicité pour la reproduction** : Les études réalisées chez le rat et le lapin n'ont pas suggéré d'effets tératogènes de l'apraclonidine. Une embryotoxicité a été observée chez des lapines gravides ayant reçu par voie orale des doses d'apraclonidine maternotoxiques (doses  $> 1,25$  mg/kg/jour), et ce pour une exposition couvrant toute la période d'organogénèse à des doses 100 fois supérieures à la posologie quotidienne recommandée pour IOPIDINE 1 % chez un sujet de 50 kg. **DONNEES PHARMACEUTIQUES** : **Liste des excipients** : Acétate de sodium, Chlorure de sodium, Acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium (ajustement du pH), Eau purifiée. **Durée de conservation** : Utiliser immédiatement après première ouverture du récipient. **Précautions particulières de conservation** : A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Conserver le récipient dans l'emballage extérieur. **Nature et contenu de l'emballage extérieur** : Deux récipients unidoses scellés, en PEBD, de 0,25 ml chacun, placés dans un sachet multicouche scellé. 1 boîte contenant 1 poche de 2 récipients unidoses. **Précautions particulières d'élimination et de manipulation** : Usage unique. Jeter toute solution restante immédiatement après usage. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** : Laboratoires Alcon - 4 rue Henri Sainte-Claire Deville - F-92563 RUEIL-MALMAISON CEDEX NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE : 3400934105432 : 0,25 ml en récipient unidosé (PE) ; boîte de 2. Prix : 13,77 € - Remb. Séc. Soc. à 65 % Collect. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE** : Liste I. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** : Janvier 2012.