

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

Pr **IOPIDINE**^{MD}

Solution ophtalmique d'apraclonidine, USP

à 0,5 % p/v et 1 % p/v (sous forme de chlorhydrate d'apraclonidine)

S01EA03 Ophtalmologie : Préparations antiglaucomes et myotiques

Novartis Pharma Canada inc.
385 boul. Bouchard
Dorval, Québec
H9S 1A9
www.novartis.ca

Date de révision :
8 février 2018

Numéro de contrôle de la présentation : 211991

IOPIDINE est une marque déposée

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	11
SURDOSAGE	12
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	12
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	13
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	13
 PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	 14
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	14
ESSAIS CLINIQUES	14
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	16
TOXICOLOGIE	18
RÉFÉRENCES	20
 PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT ..	 21
 PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT ..	 25

Pr **IOPIDINE^{MD}**

Solution ophtalmique d'apraclonidine, USP

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration	Ingrédients non médicamenteux
Ophtalmique (topique)	Solution ophtalmique d'apraclonidine à 0,5 % p/v et à 1 % p/v (sous forme de chlorhydrate d'apraclonidine)	Agent de conservation : chlorure de benzalkonium. <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

INDICATIONS ET UTILISATIONS CLINIQUES

IOPIDINE^{MD} 1 %

IOPIDINE 1 % (solution ophtalmique d'apraclonidine) est indiqué pour le contrôle ou la prévention de la hausse de la pression intra-oculaire (PIO) qui se produit après une opération ophtalmique au laser du segment antérieur, y compris la trabéculoplastie au laser argon, l'iridotomie au laser argon et la capsulotomie postérieure au laser Nd:YAG (grenat d'yttrium et d'aluminium dopé au néodyme).

IOPIDINE^{MD} 0,5 %

IOPIDINE 0,5 % (solution ophtalmique d'apraclonidine) est indiqué comme adjuvant dans l'abaissement de la pression intra-oculaire (PIO). Il peut être administré en traitement de courte durée à des patients glaucomateux dont la médication a atteint le seuil maximum de tolérance et qui requièrent une réduction supplémentaire de la PIO.

La majorité des données cliniques concernant l'efficacité de l'apraclonidine comme adjuvant provient de patients prenant du timolol en traitement principal. Toutefois, l'apraclonidine s'est aussi révélée efficace en association avec le bétaxolol, le carbachol, la dipivéfrine, l'échothiophate, l'adrénaline, le lévobunolol et la pilocarpine, en application topique, de même qu'avec l'acétazolamide et le méthazolamide administrés par voie générale.

L'ajout d'IOPIDINE 0,5 % au traitement de patients prenant déjà deux médicaments supprimeurs de l'humeur aqueuse (p. ex., un bêtabloquant et un inhibiteur de l'anhydrase carbonique) dans le cadre d'un traitement au seuil maximum de tolérance, peut n'offrir qu'un avantage thérapeutique

limité. IOPIDINE 0,5 % est un supprimeur de l'humeur aqueuse ; il n'est pas certain que son administration comme troisième agent de la même catégorie réduise notablement la PIO.

Gériatrie (> 65 ans) :

L'utilisation d'IOPIDINE, 1% et 0,5 %, est déconseillée chez les personnes âgées étant donné que l'innocuité et l'efficacité d'IOPIDINE, 1 % ou 0,5 %, n'ont pas été établies dans cette population (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Gériatrie**).

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'utilisation d'IOPIDINE, 1% et 0,5%, est contre-indiquée chez les enfants et les adolescents étant donné que l'innocuité et l'efficacité d'IOPIDINE, 1% ou 0,5 %, n'ont pas été établies dans cette population (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Pédiatrie**).

CONTRE-INDICATIONS

IOPIDINE, 1 % et 0,5 %, est contre-indiqué chez les patients :

- Hypersensibles au médicament ou à tout ingrédient de la formulation ou à tous composants du contenant. Pour une liste complète des ingrédients, voir la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie de produit.
- Hypersensibles à la clonidine.
- Qui reçoivent des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO).

IOPIDINE, 1 % et 0,5 %, est contre-indiqué chez les enfants et les adolescents (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Pédiatrie**).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

NE PAS INJECTER. Utilisation ophtalmique topique uniquement.

IOPIDINE, 1 % ou 0,5 %, est un puissant réducteur de la pression intra-oculaire (PIO) ; il y a donc lieu de surveiller de près les patients qui pourraient présenter une baisse exagérée de la PIO.

IOPIDINE 0,5 % :

Chez la plupart des patients, le médicament perd son effet avec le temps. Il semble s'agir d'une caractéristique personnelle, avec un temps de début variable, qui requiert une surveillance étroite.

L'utilisation d'IOPIDINE 0,5 % peut produire une réaction de type allergique caractérisée, entièrement ou en partie, par les symptômes suivants : hyperémie, prurit, malaise, larmolement, sensation de corps étranger et œdème des paupières et de la conjonctive. Si de tels symptômes se produisent, il faut arrêter le traitement par IOPIDINE 0,5 %. La réaction de type allergique attribuable à l'apraclonidine peut être masquée par une conjonctivite allergique saisonnière.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines :

IOPIDINE, 1 % ou 0,5 %, peut causer des étourdissements et de la somnolence. Avertir les patients pratiquant des activités qui requièrent de la vivacité d'esprit du potentiel de diminution de cette dernière, surtout en utilisant IOPIDINE 0,5 %. Aviser les patients qu'ils ne doivent pas conduire un véhicule ou utiliser une machine dans ces conditions.

Effets cardiovasculaires

Il faut faire preuve de prudence en présence d'une maladie cardiovasculaire sévère, y compris l'hypertension. On doit envisager la possibilité d'une crise vaso-vagale et il convient de faire preuve de prudence chez les patients ayant des antécédents d'épisodes de ce genre.

Il faut également faire preuve de prudence dans les cas d'insuffisance coronarienne sévère, d'infarctus du myocarde récent, de maladie cérébrovasculaire, de maladie de Raynaud ou de thromboangéite oblitérante.

Effets hépatiques

IOPIDINE 0,5 % :

Une surveillance étroite s'impose en cas d'insuffisance hépatique du fait que la clonidine administrée par voie générale est en partie métabolisée dans le foie.

Effets ophtalmologiques

IOPIDINE 0,5 % :

On doit éviter tout contact du médicament avec les lentilles cornéennes souples. IOPIDINE 0,5 % contient un agent de conservation, le chlorure de benzalkonium, qui peut causer une irritation oculaire et qui est connu pour décolorer les lentilles cornéennes souples. Il faut avertir les patients qu'ils doivent enlever leurs lentilles cornéennes avant d'instiller IOPIDINE 0,5 % et attendre 15 minutes au moins avant de les remettre.

Effets psychiatriques

IOPIDINE 0,5 % :

On recommande d'être prudent et de surveiller les patients déprimés, car l'apraclonidine peut s'accompagner de dépression.

Effets rénaux

IOPIDINE 0,5 % :

Il est recommandé de surveiller les patients qui souffrent d'insuffisance rénale s'ils sont candidats à un traitement topique par IOPIDINE 0,5 %. Bien que l'absorption générale de l'apraclonidine soit faible après administration topique (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique**), on observe une augmentation importante de la demi-vie de la clonidine, médicament de structure apparentée, chez les patients présentant une insuffisance rénale grave.

Fonction sexuelle/reproduction

Aucune étude clinique n'a été réalisée chez l'être humain pour évaluer l'effet sur la fertilité de l'administration oculaire topique d'IOPIDINE, 1 % ou 0,5 %. Dans aucune des études sur la reproduction et la fertilité effectuées chez le rat on n'a décelé un effet indésirable sur la fertilité

des mâles ou des femelles à des doses atteignant 5 à 10 fois la dose maximum recommandée chez l'humain.

Populations particulières

Femmes enceintes : IOPIDINE, 1 % et 0,5 %, est déconseillé durant la grossesse. Aucune étude d'innocuité d'IOPIDINE, 1 % et 0,5 %, adéquate et bien contrôlée, n'a été effectuée chez la femme enceinte. Les études chez l'animal montrent que l'apraclonidine a un effet embryocide direct chez le lapin (voir **TOXICOLOGIE, Reproduction et tératologie**).

Femmes qui allaitent : On recommande l'arrêt de l'allaitement par la femme qui utilise IOPIDINE, 1 % ou 0,5 %. On ignore si IOPIDINE, 1 % ou 0,5 %, en application topique passe dans le lait maternel. Toutefois, on retrouve de la clonidine dans le lait maternel après administration par voie générale.

Gériatrie (> 65 ans) : L'utilisation d'IOPIDINE, 1% et 0,5 %, est déconseillée chez les personnes âgées étant donné que l'innocuité et l'efficacité d'IOPIDINE, 1% ou 0,5 %, n'ont pas été établies dans cette population.

Pédiatrie (<18 ans) : L'utilisation d'IOPIDINE, 1 % et 0,5 %, est contre-indiquée chez les enfants et les adolescents (voir **CONTRE-INDICATIONS**). On a signalé des réactions comme la léthargie, la bradycardie et une baisse de la saturation d'oxygène chez les nouveau-nés et chez les enfants de moins d'un an, même après l'administration d'une dose unique d'IOPIDINE, 1 % ou 0,5 % (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Population pédiatrique**).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables le plus souvent signalés avec IOPIDINE 1% lors d'une chirurgie au laser sont l'élévation de la paupière supérieure (1,3 %), le blanchiment de la conjonctive (0,4 %) et la mydriase (0,4 %).

Les effets indésirables amenant l'arrêt du traitement le plus souvent signalés avec IOPIDINE 0,5 % sont les suivants : hyperémie, prurit, sensations désagréables, larmoiement, sécheresse de la bouche, œdème des paupières et sensation de corps étrangers dans l'œil.

Effets indésirables du médicament signalés dans le cadre des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés dans les essais peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne devraient 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 déterminer les effets indésirables liés aux médicaments et pour en estimer les taux.

IOPIDINE 1 % :

Les événements indésirables suivants ont été signalés lors de l'utilisation d'IOPIDINE 1 % dans le cadre d'interventions chirurgicales au laser : élévation de la paupière supérieure (1,3 %), blanchiment de la conjonctive (0,4 %) et mydriase (0,4 %).

Les événements indésirables suivants ont été observés durant des études de chirurgie sans laser expérimentales avec administration d'IOPIDINE 1 % une fois ou deux fois par jour pendant un maximum de 28 jours :

Troubles cardiovasculaires : bradycardie, épisode orthostatique, palpitations, crise vaso-vagale;

Troubles du système nerveux central : baisse de la libido, perturbations des rêves, insomnie, irritabilité;

Troubles oculaires : réponse allergique, vision floue ou atténuée, brûlure, blanchiment conjonctival, microhémorragie conjonctivale, gêne, sécheresse, sensation de corps étranger, hypotonie, démangeaisons, mydriase, élévation de la paupière supérieure;

Trouble gastro-intestinaux : douleur abdominale, diarrhée, malaise, vomissements;

Autres troubles : sensation de chaleur corporelle, lourdeur ou brûlure thoracique, paumes moites ou en sueur, sécheresse de la bouche, douleur ou engourdissement des extrémités, fatigue, maux de tête, sensation de tête froide, augmentation des sécrétions pharyngiennes, sensation de brûlure ou de sécheresse nasale, paresthésie, prurit non associé à une éruption cutanée, essoufflement, anomalies du goût.

IOPIDINE 0,5 % :

Tableau 1 - Effets indésirables liés au traitement (à un taux d'incidence $\geq 2,0$ %) lors d'études cliniques d'IOPIDINE 0,5 % contrôlées par placebo

Effets indésirables codés	MONOTHÉRAPIE N = 183		ADJUVANT + TRAITEMENT MAXIMAL N = 152		PLACEBO N = 160	
	N	%	N	%	N	%
Oculaires						
Prurit	24	13,1	14	9,2	1	0,6
Malaise	19	10,4	5	3,3	7	4,4
Hyperémie	15	8,2	25	16,4	5	3,1
Larmolement	11	6,0	5	3,3	1	0,6
Sécheresse oculaire	6	3,3	1	0,7	1	0,6
Sensation de corps étranger	5	2,7	4	2,6	1	0,6
Œdème palpébral	5	2,7	3	2,0	0	
Blanchiment	5	2,7	0		1	0,6
Vision floue	2	1,1	4	2,6	1	0,6
Conjonctivite	2	1,1	3	2,0	0	
Non oculaires						
<u>Corps dans son ensemble</u>						
Céphalées	8	4,4	1	0,7	0	
Asthénie	7	3,8	0		3	1,9
<u>Système nerveux central</u>						
Somnolence	4	2,2	0		1	0,6
Étourdissements	1	0,5	3	2,0	0	
<u>Appareil Digestif</u>						
Sécheresse de la bouche	39	21,3	4	2,6	16	10,0
Constipation	5	2,7	0		0	
<u>Appareil respiratoire</u>						
Sécheresse nasale	11	6,0	0		1	0,6
Rhinite	4	2,2	0		0	
<u>Sens spéciaux</u>						
Dysgueusie	10	5,5	2	1,3	2	1,3

N = taille de l'échantillon

L'utilisation d'IOPIDINE 0,5 % peut produire une réaction de type allergique caractérisée entièrement ou en partie par les symptômes suivants : hyperémie, prurit, gêne, larmolement, sensation de corps étranger et œdème des paupières et de la conjonctive.

Le pourcentage global des arrêts de traitement observés lors des études cliniques portant sur IOPIDINE 0,5 % est de 16 %. Les symptômes les plus courants amenant l'arrêt du traitement sont (dans l'ordre décroissant) : hyperémie, prurit, gêne, larmoiement, sécheresse de la bouche, œdème palpébral et sensation de corps étranger.

Les études cliniques portant sur IOPIDINE 0,5 % signalent les effets indésirables suivants (incidence) qu'elles attribuent au traitement :

Effets oculaires : Hyperémie (11,9 %), prurit (11,3 %), gêne (7,2 %), larmoiement (4,8 %), sensation de corps étranger (2,7 %), œdème palpébral (2,4 %), sécheresse oculaire (2,1 %), vision floue (1,8 %), blanchiment conjonctival (1,5 %), conjonctivite (1,5 %), encroûtement des paupières (1,2 %),

Ensemble du corps : Maux de tête (2,7 %), asthénie (2,1 %).

Système nerveux central : Somnolence (1,2 %), étourdissements (1,2 %).

Appareil digestif : Sécheresse de la bouche (12,8 %), constipation (1,5 %).

Appareil respiratoire : Sécheresse du nez (3,3 %), rhinite (1,2 %).

Sens spéciaux : Dysgueusie (3,6 %).

Effets indésirables moins fréquents au cours des études cliniques (< 1 %)

Effets oculaires : œdème de la conjonctive (0,9 %), écoulement (0,9 %), vision anormale (0,9 %), douleur (0,6 %), trouble palpébral (0,6 %), œdème des paupières (0,6 %), érythème des paupières (0,6 %), irritation (0,3 %), kératite (0,3 %), blépharite (0,3 %), blépharo-conjonctivite (0,3 %), photophobie (0,3 %), follicules conjonctivaux (0,3 %), sclérite (0,3 %), kératopathie (0,3 %), croûtes palpébrales (0,3 %), infiltrat cornéen (0,3 %), coloration de la cornée (0,3 %).

Ensemble du corps : douleur thoracique (0,6 %), coordination anormale (0,3 %), malaise (0,3 %).

Appareil cardiovasculaire : Œdème périphérique (0,3 %), arythmie (0,3 %). Bien que les études cliniques n'aient pas signalé de bradycardie liée à l'administration de la solution ophtalmique de chlorhydrate d'apraclonidine à 0,5 %, il faut en envisager la possibilité, étant donné l'effet agoniste du médicament sur les récepteurs adrénergiques alpha-2.

Système nerveux central : dépression (0,6 %), nervosité (0,6 %), insomnie (0,3 %), paresthésie (0,3 %).

Système digestif : nausées (0,6 %).

Système musculo-squelettique : myalgie (0,3 %).

Appareil respiratoire : dyspnée (0,3 %), pharyngite (0,3 %).

Peau : dermite de contact (0,3 %), dermatite (0,3 %).

Sens spéciaux : parosmie (0,3 %).

Effets indésirables du médicament signalés après commercialisation

IOPIDINE 1 % :

Les effets indésirables ci-après ont été déterminés durant les études cliniques ultérieures ou ont fait l'objet de déclarations spontanées après la commercialisation :

Troubles oculaires : trouble vasculaire de la conjonctive, rétraction des paupières, hyperémie oculaire, kératite ponctuée;

Troubles gastro-intestinaux : nausées;

Troubles du système nerveux : étourdissement postural, présyncope, syncope;

Troubles vasculaires : hypertension, hypotension.

Atteinte du système immunitaire : hypersensibilité

IOPIDINE 0,5 % :

Les effets indésirables ci-après ont été déterminés durant les études cliniques ultérieures ou ont fait l'objet de déclarations spontanées après la commercialisation :

Troubles oculaires : blépharospasme, troubles vasculaires de la conjonctive, ptose des paupières, mydriase, réduction de l'acuité visuelle;

Troubles généraux et affections au point d'administration : fatigue, irritabilité;

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : rhinorrhée, irritation de la gorge;

Troubles vasculaires : vasodilatation.

Atteinte du système immunitaire : hypersensibilité

Population pédiatrique

IOPIDINE 1 % et 0,5 %, est contre-indiqué chez les enfants et les adolescents. On a signalé les effets indésirables suivants : léthargie, bradycardie et diminution de la saturation d'oxygène chez les nouveau-nés et chez les enfants de moins de 1 an, même à l'administration d'une dose unique d'apraclonidine.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

IOPIDINE, 1 % et 0,5 %, est contre-indiqué chez les patients recevant des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO).

Il existe un potentiel d'interaction avec les dépresseurs du SNC, les antidépresseurs tricycliques, les bêtabloquants, les antihypertenseurs et les glucosides cardiotoniques.

Interactions entre médicaments

IOPIDINE, 1 % et 0,5 %, est contre-indiqué chez les patients recevant des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO). Les alpha-bloquants, dont l'apraclonidine, peuvent potentialiser les effets à médiation centrale des IMAO, en particulier les effets secondaires d'hypotension orthostatique. L'utilisation concomitante d'alpha-bloquants et d'IMAO pourrait avoir un effet

hypotenseur synergique profond et causer un collapsus cardio-vasculaire chez des patients sensibles.

Il y a lieu de ne pas ignorer la possibilité d'un effet cumulatif ou potentialisateur avec les agents dépresseurs du SNC (alcool, barbituriques, opiacés, sédatifs, anesthésiques).

Des études ont montré que les antidépresseurs tricycliques atténuaient l'effet hypotenseur de la clonidine administrée par voie générale. On ignore si l'usage concomitant de ces agents et de l'apraclonidine peut causer une réduction de l'effet d'abaissement de la PIO. On ne dispose d'aucune donnée sur les taux de catécholamines circulantes après l'arrêt de l'apraclonidine. La prudence s'impose cependant dans le cas des patients prenant des antidépresseurs tricycliques qui peuvent modifier le métabolisme et le captage des amines circulantes.

L'apraclonidine peut ralentir le pouls et abaisser la pression artérielle. Il est donc conseillé d'être prudent en utilisant des médicaments comme les bêtabloquants (ophtalmiques et généraux), les antihypertenseurs et les glucosides cardiotoniques. L'utilisation concomitante de médicaments de l'appareil cardiovasculaire et de l'apraclonidine requiert une surveillance fréquente du pouls et de la tension artérielle. L'emploi simultané de la clonidine et d'autres agents pharmacologiques semblables doit s'accompagner de prudence.

IOPIDINE 0,5 % :

Aucune interaction médicamenteuse spécifique n'a été identifiée avec des médicaments antiglaucomeux topiques (bétaxolol, carbachol, dipivéfrine, échothiopate, épinéphrine, lévobunolol, pilocarpine, timolol) ou généraux (acétazolamide, méthazolamide) lors des études cliniques avec IOPIDINE 0,5 %.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et modification posologique

IOPIDINE 1 % :

Instillez une goutte d'IOPIDINE 1 % dans l'œil à opérer une heure avant une opération au laser du segment antérieur et une deuxième goutte dans le même œil immédiatement après l'opération. Utilisez un contenant différent pour chaque dose d'une goutte et jetez-le après l'usage.

IOPIDINE 0,5 % :

La dose recommandée d'IOPIDINE 0,5 % est d'une ou deux gouttes, deux ou trois fois par jour dans l'œil affecté ou dans les deux yeux. IOPIDINE 0,5 % étant administré avec d'autres médicaments antiglaucomeux, il y a lieu d'attendre environ cinq minutes entre les instillations successives de médicament pour éviter de chasser à chaque fois le médicament précédent.

Dose oubliée

IOPIDINE 0,5 %:

En cas d'oubli d'une dose, administrer une seule goutte dès que possible avant de revenir à l'administration régulière. Ne pas doubler une dose pour « compenser » l'oubli.

SURDOSAGE

L'instillation oculaire topique rend improbable un surdosage, car l'exposition au produit est limitée par la capacité du cul-de-sac oculo-conjonctival. Par ailleurs, le petit volume et la conception unique du DROP-TAINER^{MD} limitent la possibilité de surdosage accidentel par ingestion.

Les signes de toxicité de l'apraclonidine chez l'animal sont, entre autres : léthargie, diminution d'activité, perte d'appétit, hypothermie, diminution de la motilité gastro-intestinale et constipation. Après l'administration orale d'apraclonidine à des singes, une concentration plasmatique 100 fois plus élevée que celle mesurée lors des études de concentration plasmatique chez l'humain s'accompagnait de signes modérés de toxicité, en particulier une léthargie, une diminution de l'activité et une perte d'appétit. On n'a constaté aucun effet toxique notable sur les organes cibles. Lors d'études de toxicité aiguë par voie orale menées chez le rat et la souris, les DL₅₀ étaient de 64 mg/kg et de 5 mg/kg respectivement. Si les doses les plus fortes causaient en général la mort des animaux dans les 24 heures, les doses plus faibles se traduisaient souvent par une mort plus tardive.

Chez l'humain, on ne connaît aucun cas de surdosage par ingestion d'IOPIDINE, 1 % ou 0,5 %. Par contre, on a signalé des cas de surdosage par la clonidine orale qui auraient causé les troubles suivants : hypotension, hypertension transitoire, asthénie, vomissements, irritabilité, diminution ou absence des réflexes, léthargie, somnolence, sédation ou coma, pâleur, hypothermie, bradycardie, troubles de conduction, arythmie, sécheresse de la bouche, myosis, apnée, dépression respiratoire, hypoventilation et convulsions, en particulier chez les enfants.

La prise en charge du surdosage par voie orale consiste en un traitement symptomatique et de soutien. Il y a lieu de maintenir la perméabilité des voies respiratoires. Le lavage gastrique, l'administration de solutés intraveineux, d'atropine, de dopamine, de tolazoline, de furosémide et de diazoxide sont utiles dans le traitement des symptômes généraux associés au surdosage par la clonidine. L'hémodialyse est d'intérêt limité étant donné qu'elle n'extrait que 5 % du médicament circulant.

Une surdose oculaire peut être corrigée par rinçage de l'œil ou des yeux avec de l'eau tiède.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

L'apraclonidine est un agoniste des récepteurs alpha-adrénergiques relativement sélectif, sans activité stabilisatrice de membrane notable (anesthésique local). Instillée dans l'œil, l'apraclonidine réduit la pression intra-oculaire (PIO). Selon des études de fluorophotométrie effectuées sur l'humeur aqueuse chez l'humain, le mécanisme d'action prédominant de l'apraclonidine pourrait être lié à une diminution de la formation d'humeur aqueuse par stimulation du système alpha-adrénergique.

L'apraclonidine est un agoniste partiel des récepteurs adrénergiques alpha-1 et alpha-2. Son affinité pour les récepteurs alpha-2, mesurée par des études de liaison compétitive avec des radioligands, est très supérieure à son affinité pour les récepteurs alpha-1.

On note habituellement le début d'action d'une solution ophtalmique d'apraclonidine dans l'heure qui suit l'administration. L'abaissement maximum de la PIO a lieu dans les trois à cinq heures après l'administration d'une dose unique.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conservez le produit entre 2° et 30 °C (de 36° à 86 °F). Ne pas le congeler. Gardez-le à l'abri de la lumière. Gardez-le hors de la vue et de la portée des enfants.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

IOPIDINE 1 % :

IOPIDINE 1 % est une solution aqueuse isotonique stérile contenant :

Ingrédient médicamenteux : 1,15 % de chlorhydrate d'apraclonidine, équivalent à 1 % d'apraclonidine base

Agent de conservation : chlorure de benzalkonium à 0,01 %

Ingrédients non-médicamentaux : chlorure de sodium, acétate de sodium, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique (pour ajuster le pH) et eau purifiée.

IOPIDINE 1 % est présenté en distributeurs ophtalmiques de plastique de 0,1 mL, à raison de deux par sachet. Le suremballage en papier d'aluminium hermétique est une barrière supplémentaire à l'évaporation.

IOPIDINE 0,5 % :

IOPIDINE 0,5 % est une solution aqueuse isotonique stérile contenant :

Ingrédient médicamenteux : 0,575 % de chlorhydrate d'apraclonidine, équivalent à 0,5 % d'apraclonidine base

Agent de conservation : chlorure de benzalkonium à 0,01 %

Ingrédients non-médicamentaux : chlorure de sodium, acétate de sodium, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique (pour ajuster le pH) et eau purifiée.

IOPIDINE 0,5 % est présenté en distributeurs de plastique DROP-TAINER^{MD} de 5 mL.

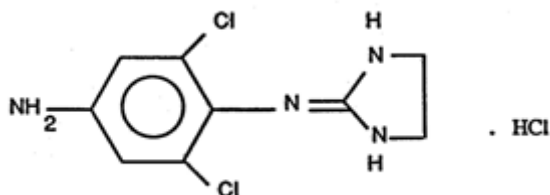
La protection contre l'effraction est assurée par un dispositif de fermeture à jupe immobilisée par le revêtement de la bouteille, qui se sépare du bouchon à l'ouverture. Si, après avoir enlevé le bouchon, le collet indicateur d'effraction est détaché, enlevez-le complètement avant d'utiliser le produit.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

- Nom propre : Chlorhydrate d'apraclonidine
- Nom chimique : Monochlorhydrate de 2 [(4-amino-2,6-dichlorophényl) imino] imidazolidine
- Formule et masse moléculaires : $C_9H_{10}Cl_2N_4.HCl$; 281,6
- Formule développée :



- Propriétés physico-chimiques : Le chlorhydrate d'apraclonidine est une poudre de couleur blanche à blanc cassé très soluble dans l'eau.

ESSAIS CLINIQUES

Chirurgie au laser

Une montée aiguë de la pression intra-oculaire (PIO) après une intervention chirurgicale peut se traduire par une lésion de la papille optique et par une perte de champ visuel. Une PIO élevée, de durée courte ou longue, est en effet un facteur de risque majeur dans la pathogenèse de la perte de champ visuel. Plus la pointe de PIO est élevée, plus le risque de perte de champ visuel et de lésion du nerf optique est grand, en particulier chez les sujets dont le nerf optique est déjà compromis.

Lors d'études cliniques contrôlées par placebo portant sur des patients ayant besoin d'une trabéculoplastie au laser argon, une iridotomie au laser argon, ou une capsulotomie postérieure au laser Nd-YAG, la solution ophtalmique IOPIDINE^{MD} à 1 % d'apraclonidine a contrôlé ou empêché l'augmentation de la PIO qui survient généralement après ces opérations. La PIO postopératoire moyenne était de 1,9 à 4,0 mm Hg moins élevée que la pression préopératoire correspondante avant le traitement par IOPIDINE 1 %.

Après l'administration d'un placebo, la pression postopératoire était de 2,5 à 8,4 mm Hg plus élevée qu'elle ne l'était avant l'opération. Dans l'ensemble, seulement 2 % des patients ayant reçu IOPIDINE 1 % ont présenté une hausse élevée de la PIO (pointes ≥ 10 mm Hg) pendant les trois premières heures suivant l'opération au laser. Par contre, 23 % des sujets ayant reçu le placebo,

présentaient des pointes de pression très élevées (tableau 2). Chez les sujets ayant présenté une pointe de PIO postopératoire, la PIO maximum dépassait 30 mm Hg dans la plupart des cas (tableau 3) et plus de 50 mm Hg chez sept patients ayant reçu le placebo et chez un patient ayant reçu IOPIDINE 1 %.

Tableau 2 : Incidence des pointes de pression intra-oculaire ≥ 10 mm Hg après traitement chirurgical au laser.

Étude	Opération au laser	Traitement			
		Apraclonidine		Placebo	
		N	%	N	%
1	Globale	0/76	0	22/79	27
2	Globale	3/84	4	15/84	18
1	Trabéculoplastie	0/50	0	12/51	24
2	Trabéculoplastie	2/41	5	8/42	19
1	Iridotomie	0/13	0	8/19	42
2	Iridotomie	0/18	0	4/19	21
1	Capsulotomie postérieure	0/8	0	2/9	22
2	Capsulotomie postérieure	1/25	4	3/23	13

N = Nombre de pointes/Nombre d'yeux

Tableau 3 : Valeur de la pression intra-oculaire postopératoire chez les patients présentant des pointes de pression sévères ≥ 10 mm Hg après traitement chirurgical au laser.

Traitement	Nombre de pointes	Pression intra-oculaire postopératoire maximum (mm Hg)			
		20-29 mm Hg	30-39 mm Hg	40-49 mm Hg	> 50 mm Hg
Apraclonidine	3	0	0	2	1
Placebo	37	3	21	6	7

Traitement du glaucome

Des études dose-réponse et comparatives (entre 0,125 % et 1 % d'apraclonidine) démontrent que l'apraclonidine à 0,5 % se situe au sommet de la courbe dose-réponse en terme de réduction de la PIO. D'après les études dose-réponse et d'efficacité et selon l'incidence des allergies oculaires et des effets secondaires généraux (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**), IOPIDINE 0,5 % est recommandé pour l'utilisation de courte durée chez les sujets glaucomateux dont la médication a atteint le seuil maximum de tolérance, mais qui requièrent une réduction supplémentaire de la PIO.

L'utilité d'IOPIDINE 0,5 % est très notable chez les sujets dont la médication a atteint le seuil maximum de tolérance. Dans de tels cas, IOPIDINE 0,5 % a produit une diminution additionnelle de la pression intra-oculaire allant de 2,1 à 3,2 mm Hg durant trois mois, même chez les sujets prenant un bêtabloquant, de l'adrénaline, de la pilocarpine ou des inhibiteurs oraux de l'anhydrase carbonique et ayant subi une trabéculoplastie au laser. IOPIDINE 0,5 % s'est révélé particulièrement efficace chez les patients dont la médication avait atteint le seuil maximum de tolérance, mais dont la pression intra-oculaire demeurait non contrôlée à 22 mm Hg ou plus,

apportant une baisse supplémentaire de la pression intra-oculaire de 3,7 à 5 mm Hg. Une chirurgie filtrante a été effectuée chez 15 % environ des patients à cause de l'échec du traitement dont la durée moyenne avant l'opération avait été de 4,3 mois. Enfin, chez 19,8 % des patients, le traitement a été arrêté à cause des effets indésirables, surtout de réactions de type allergique. Bref, chez 67 % environ des patients, IOPIDINE 0,5 % a apporté un contrôle substantiel du glaucome.

Des études de traitements adjuvants chez les patients glaucomateux ont démontré que IOPIDINE 0,5 % administré 2 fois par jour pendant 90 jours à des patients recevant du timolol à 0,5 % a produit une réduction supplémentaire de 2,5 à 5 mm Hg de la PIO. Cette réduction supplémentaire de la PIO est plus marquée peu après l'instillation (3 h). IOPIDINE 0,5 % administré seul trois fois par jour pendant 90 jours a abaissé efficacement la PIO de 3,9 mm Hg à 7,9 mm Hg chez des patients glaucomateux. Bien que la réduction de la PIO par un bêtabloquant ou par IOPIDINE 0,5 % soit comparable durant l'après-midi, le bêtabloquant est plus efficace pour réduire la PIO le matin que IOPIDINE 0,5 %.

L'efficacité d'IOPIDINE 0,5 % à abaisser la PIO diminue au cours du temps chez certains patients. Cette diminution de l'effet, ou tachyphylaxie, semble dépendre du patient et est imprévisible.

Environ 20 % des patients traités par IOPIDINE 0,5 % ont présenté des réactions d'allergie oculaire apparente (temps moyen du début : 38,6 jours ; intervalle de 1 à 158 jours) qui ont disparu après l'arrêt du traitement médicamenteux.

Le taux global d'arrêt de traitement lors des études cliniques d'IOPIDINE 0,5 % allait de 14,8 % pour les études de monothérapies à 21,5 % pour les études de traitements adjuvants.

La perte imprévisible du contrôle de la PIO dans certains cas et l'incidence des réponses allergiques oculaires et des effets secondaires généraux peuvent limiter la durée d'utilisation d'IOPIDINE 0,5 % en monothérapie ou en traitement adjuvant. Toutefois, les patients dont la médication a atteint le seuil maximum de tolérance peuvent encore bénéficier de la réduction additionnelle de la PIO apportée par l'utilisation à court terme d'IOPIDINE 0,5 %.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamie

Études chez l'être humain

Mécanisme d'action : L'apraclonidine est un agoniste des récepteurs adrénergiques alpha-2 relativement sélectif et n'a pas d'activité stabilisatrice de membrane significative (action anesthésique locale). En instillation dans l'œil, l'apraclonidine réduit la pression intra-oculaire (PIO), qu'elle soit élevée ou normale, accompagnée ou non d'un glaucome.

Des études de fluorophotométrie chez l'être humain effectuées sur l'humeur aqueuse montrent que le mécanisme d'action prédominant de l'apraclonidine est une inhibition de la sécrétion de l'humeur aqueuse par stimulation du système alpha-adrénergique. Contrairement aux bêtabloquants et à l'adrénaline, l'apraclonidine ralentit la formation de l'humeur aqueuse pendant la journée, ainsi que la nuit durant le sommeil. Un tel mécanisme d'action expliquerait la réduction

supplémentaire de la PIO observée après son instillation chez des patients recevant un bêtabloquant ou dont la médication a atteint le seuil maximal de tolérance.

Appareil cardio-vasculaire : Lors d'une étude d'innocuité concernant 21 volontaires en bonne santé, durant laquelle on a administré 2 fois par jour 1 goutte de solution ophtalmique de chlorhydrate d'apraclonidine à 1 % pendant 28 jours consécutifs, les mesures de pression artérielle et de fréquence cardiaque n'ont pas permis de déceler des effets cliniquement significatifs attribuables au médicament.

Système nerveux central : On a observé chez des volontaires normaux, dont un seul œil est traité par une solution ophtalmique d'apraclonidine à 1 %, une diminution statistiquement significative de la PIO dans l'autre œil. Pendant la période de sept heures qui a suivi le traitement, la baisse maximum moyenne était de $6,5 \pm 4,3$ mm Hg dans l'œil traité (une chute de $37,3 \% \pm 20,4 \%$ par rapport aux valeurs de base avant le traitement) et de $2,7 \pm 3,4$ mm Hg dans l'autre œil (une chute de $14,9 \% \pm 19 \%$ par rapport aux valeurs de base avant le traitement).

Effets oculaires : IOPIDINE 0,5 % ne provoque ni le myosis ni la myopie souvent associés aux cholinergiques. Il ne s'accompagne pas non plus de la vision floue ni de la cécité nocturne souvent observées lors des traitements myotiques standards. Par conséquent, les patients présentant des opacités cristalliniennes centrales évitent le problème visuel causé par la constriction de la pupille.

Études chez l'animal :

Débit sanguin oculaire : Du fait de son activité alpha-adrénergique, une solution ophtalmique d'apraclonidine est vasoconstrictrice. L'étude des effets d'une dose unique sur le débit sanguin oculaire chez des singes a montré, par la technique des microsphères, une diminution du débit sanguin dans le segment antérieur. Par contre, cette diminution ne s'est pas produite dans le segment postérieur après une dose topique d'une solution ophtalmique d'apraclonidine à 0,5 %. Le traitement chronique de primates par une solution ophtalmique d'apraclonidine à 1,5 % administrée trois fois par jour pendant un an n'a révélé aucun effet morphologique témoignant d'une vasoconstriction dans les segments antérieur et postérieur de l'œil. Aucune étude du débit sanguin oculaire n'a été menée chez l'être humain.

Pharmacocinétique

Études chez l'être humain :

Le début de l'action de l'apraclonidine se manifeste d'ordinaire dans l'heure qui suit et la réduction maximum de la PIO est atteinte dans les trois à cinq heures. Une solution ophtalmique d'apraclonidine à 0,5 % peut maintenir un abaissement important de la PIO. La durée d'action chez certains patients est inférieure à 12 heures.

L'apraclonidine administrée par voie topique passe dans la circulation générale et se retrouve dans le plasma à faible concentration. En effet, des études d'une solution ophtalmique d'apraclonidine à 0,5 % portant sur des volontaires normaux ayant reçu la solution dans les deux yeux à raison d'une goutte trois fois par jour pendant dix jours ont montré des concentrations maximum et minimum moyennes de 0,9 ng/mL et de 0,5 ng/mL, respectivement. La demi-vie de l'apraclonidine a été évaluée à huit heures. La fixation aux protéines plasmatiques a été mesurée chez l'humain

par ultrafiltration et dialyse à l'équilibre (3). Les deux méthodes ont montré que le degré de fixation aux protéines était bas (22 à 29 %). Ces données sont conformes à la fréquence faible des effets secondaires généraux observés lors des études cliniques contrôlées par l'apraclonidine.

Études chez l'animal :

Des études de l'apraclonidine radiomarquée chez le lapin ont démontré le passage dans l'œil après l'administration topique. La concentration maximale était atteinte dans l'iris/corps ciliaire, l'humeur aqueuse et le cristallin 2 heures environ après l'administration (1,4, 0,5, et 0,2 µg équivalent/g respectivement). La demi-vie de l'apraclonidine dans l'humeur aqueuse était de deux heures environ. Vingt minutes après l'administration, la concentration dans la cornée était de 4,7 µg équivalents/g.

Après l'administration intraveineuse, la demi-vie plasmatique de l'apraclonidine-mère était de 9 heures chez le macaque de Buffon et de 3 heures chez le rat. Chez les deux espèces, la demi-vie de radioactivité de la ³H-apraclonidine était plus longue que celle de la molécule-mère. Environ 10 métabolites ont été identifiés dans le plasma et dans l'urine des rats. Chez les rats et les macaques de Buffon, l'excrétion urinaire était la principale voie d'élimination (65 à 75 % de la dose), le reste passant dans les matières fécales.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

La DL₅₀ orale du médicament allait de 3 à 8 mg/kg chez la souris et de 38 à 107 mg/kg chez le rat. La DL₅₀ intraveineuse allait de 6 à 9 mg/kg chez la souris et de 9 à 21 mg/kg chez le rat. Ces chiffres indiquent un degré élevé de toxicité. La mort est survenue un (1) à neuf (9) jours après l'administration du produit, avec des signes généraux de toxicité, dont la léthargie, les anomalies de la coordination motrice et la perte partielle de la conscience. On a noté la présence de sang dans les larmes et (ou) dans l'urine et une hypothermie après des doses extrêmement élevées (≥ 80 mg/kg).

Toxicité à long terme

L'administration oculaire topique de deux gouttes de solution ophtalmique de chlorhydrate d'apraclonidine à 0,5 %, 1 % et 1,5 % à des lapins albinos de Nouvelle-Zélande trois fois par jour pendant un mois a donné lieu à de faibles œdèmes transitoires et sporadiques de la cornée dans le groupe ayant reçu l'apraclonidine à 1,5 % seulement. Aucun changement histopathologique n'a été observé dans les yeux affectés.

L'administration oculaire topique d'une solution ophtalmique de chlorhydrate d'apraclonidine à 1,5 % trois fois par jour pendant un an à des macaques de Buffon a produit une congestion conjonctivale minime et, dans des cas isolés, une coloration transitoire et sporadique par la fluorescéine. Aucune opacification cornéenne, iritis ou changement cristallinien n'ont été observés.

Reproduction et tératologie

Des études de reproduction et de fertilité menées chez le rat n'ont montré aucun effet indésirable sur la fertilité des mâles et des femelles à des doses représentant 5 à 10 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain.

Des études sur la tératogénicité du chlorhydrate d'apraclonidine administré à des lapins à des doses de 3 mg/kg/jour (60 fois la dose maximum recommandée chez l'être humain) et à des rats à des doses de 0,3 mg/kg/jour (6 fois la dose maximum recommandée chez l'être humain) n'ont montré aucun signe de malformation fœtale. Toutefois, l'activité embryotoxique était manifeste aux doses élevées chez les lapines. La toxicité maternelle liée à la dose était évidente lors des études chez le rat et le lapin.

Activité mutagène

Ni les tests de mutation *in vitro* sur microbes (test de Ames), sur cellules de mammifère (lymphome murin), d'aberration chromosomique, d'échange de chromatides-sœurs et de transformation maligne ni le test du micronoyau, *in vivo*, n'ont révélé d'activité mutagène liée à l'apraclonidine.

Activité carcinogène

On n'a noté aucune augmentation importante de l'incidence ni du type des tumeurs après deux ans d'administration orale de chlorhydrate d'apraclonidine à des rats à des doses représentant 20 fois la dose maximum recommandée chez l'être humain et à des souris à des doses correspondant à 12 fois la dose maximum recommandée chez l'être humain.

Autres études

Deux épreuves de sensibilisation ont été effectuées chez le cobaye : le test épicutané recouvert de Buehler et le test de maximalisation chez le cobaye (GPMT). Alors que le test épicutané recouvert de Buehler suggérerait un potentiel de sensibilisation faible ou nul, le GPMT a révélé un potentiel modéré de sensibilisation, ce qui indique que l'usage répété du médicament peut développer chez certains patients une réponse de sensibilisation au contact.

RÉFÉRENCES

1. Abrams DA, Robin AL, Pollack IP et coll. The safety and efficacy of topical 1 % ALO2145. (p-aminoclonidine hydrochloride) in normal volunteers. Arch Ophthalmol 1987; 105:1205-1207.
2. Gharagozloo NZ, Relf SJ, Brubaker RF. Aqueous flow is reduced by the alpha-adrenergic agonist, apraclonidine hydrochloride. Ophthalmol 1988; 95:1200-1217.
3. Koskela T, Brubaker RF. Apraclonidine and timolol. Combined effects in previously untreated normal subjects. Arch Ophthalmol 1991; 109:804-806.
4. Lish AJ, Camras CB, Podos SM. The effect of apraclonidine on intraocular pressure in glaucoma patients on maximally tolerated medications. J of Glaucoma, 1992, in press
5. Morrison JC, Robin AL. Adjunctive glaucoma therapy. A comparison of apraclonidine to dipivefrin when added to timolol maleate. Ophthalmology 1989; 96:3-7.
6. Robin AL, Pollack IP, House BA et coll. Effects of ALO2145 (Aponidine) on intraocular pressure following argon laser trabeculoplasty. Arch Ophthalmol 1987; 105:646-650.
7. Robin AL, Pollack IP, deFaller JM. Effects of topical ALO2145 (p-aminoclonidine hydrochloride) on the acute intraocular pressure rise after argon laser iridotomy... Arch Ophthalmol 1987; 105:1208-1211.
8. Robin AL. Short term effects of unilateral 1 % apraclonidine therapy. Arch Ophthalmol 1988; 106:912-915.

**LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET
EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT
RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT**

**Pr IOPIDINE^{MD} 1 %
Solution ophtalmique d'apraclonidine, USP**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à utiliser **IOPIDINE^{MD} 1 %** et à chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé qui ne contient pas tous les renseignements sur le médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il a de nouveaux renseignements au sujet d'**IOPIDINE 1 %**.

Pourquoi IOPIDINE 1 % est-il utilisé ?

- Contrôle ou prévention des hausses de pression interne dans l'œil (*pression intra-oculaire*), qui se produisent après certains types d'opérations ophtalmiques au laser.

Comment IOPIDINE 1 % agit-il ?

IOPIDINE 1 % contient de l'apraclonidine, un agoniste des récepteurs alpha-adrénergiques. Il agit en réduisant la production de liquide dans l'œil et en augmentant le débit d'évacuation du liquide de l'œil.

Quels sont les ingrédients d'IOPIDINE 1 % ?

Ingrédient médicinal : apraclonidine 1 % p/v (sous forme de chlorhydrate d'apraclonidine)

Ingrédients non médicinaux : chlorure de benzalkonium (agent de conservation), acétate de sodium, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique (pour ajuster le pH) et eau purifiée

IOPIDINE 1 % est offert sous les formes posologiques suivantes :

Solution oculaire administrée en gouttes, est offerte dans des flacons plastiques contenant 0,1 mL de solution, à raison de 2 par sachet

N'utilisez pas IOPIDINE 1 % si vous :

- êtes allergique (*hypersensible*) à l'apraclonidine ou à tout autre ingrédient d'IOPIDINE 1 % (voir **Quels sont les ingrédients d'IOPIDINE 1 %?**).
- êtes allergique à la clonidine.
- prenez des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO).

IOPIDINE 1 % ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre IOPIDINE 1 %, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- avez ou avez eu une affection cardiaque ou problème de circulation, tels que :
 - pression artérielle élevée.
 - chute rapide de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle (*crise vaso-vagale*).
 - débit artériel insuffisant (*coronaropathie*).
 - crise cardiaque ou accident vasculaire cérébral.
 - réduction du débit de sang aux extrémités (doigts et/ou orteils) (*maladie de Raynaud*).
 - occlusions artérielles dans les mains et/ou les pieds (*thromboangéite oblitérante*).
- êtes enceinte ou envisagez de concevoir. N'utilisez pas IOPIDINE 1 % pendant la grossesse.
- allaitez ou prévoyez de le faire. Vous ne devriez pas allaiter si vous utilisez IOPIDINE 1 %.

Autres mises en garde à connaître :

Vous pouvez vous sentir étourdi ou somnolent après avoir pris IOPIDINE 1 %. Attendez avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine que ces symptômes aient disparu.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits alternatifs.

Les médicaments suivants peuvent interagir avec IOPIDINE 1 % :

- Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO).
- L'alcool.
- Les antidépresseurs, y compris les barbituriques et les antidépresseurs tricycliques.
- Les opiacés (classe d'analgésiques).
- Les sédatifs.
- Les anesthésiques.
- Les bêtabloquants (médicaments utilisés pour traiter certains problèmes cardiaques).
- Les antihypertenseurs (médicaments utilisés contre l'hypertension artérielle).
- Les médicaments pour le cœur, y compris ceux utilisés pour traiter l'insuffisance cardiaque et les arythmies.

Comment prendre IOPIDINE 1 % :

Votre médecin ou l'infirmière vous instillera IOPIDINE 1 %. Chaque contenant a la capacité d'une goutte et est mis au rebut après l'utilisation.

Dose habituelle pour les adultes :

Instillez 1 goutte dans l'œil à opérer, 1 heure avant l'opération, et une goutte dans le même œil après l'opération.

Surdosage :

Un surdosage est improbable étant donné que IOPIDINE 1 % est administré par le médecin ou l'infirmière.

Si vous pensez que vous avez reçu une quantité excessive d'IOPIDINE 1 % par inadvertance, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service d'urgence de l'hôpital ou le centre régional antipoison, même en l'absence de symptôme.

Effets secondaires possibles d'IOPIDINE 1 %

Cette liste des effets secondaires possibles d'IOPIDINE 1 % n'est pas exhaustive. Si vous remarquez des effets secondaires ne se trouvant pas dans la liste, communiquez avec votre professionnel de la santé. Voir aussi la section **Mises en garde et précautions**.

Effets secondaires observés avec IOPIDINE 1 % utilisé pour une opération laser :

- Paupière supérieure relevée ou yeux grand ouverts
- Aspect blanc dans l'œil
- Pupilles dilatées
- Œil rouge
- Lésion de la cornée
- Nausées
- Étourdissement en se mettant debout
- Sensation d'évanouissement ou perte de connaissance
- Hypotension ou hypertension
- Réactions allergiques (hypersensibilité)

En cas de symptôme ou d'effet secondaire pénible non-mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise qui vous empêche de vaquer à vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

La déclaration de tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada peut contribuer à améliorer l'utilisation sécuritaire des produits de santé par les Canadiens. Votre déclaration peut permettre d'identifier d'autres effets secondaires et de changer les renseignements relatifs à l'innocuité du produit.

Il y a 3 façons de déclarer un effet secondaire :

- En ligne sur le site de MedEffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste à : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice d'adresse 1908C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies et le formulaire sont disponibles sur le site de MedEffet

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Conservation :

Votre médecin ou l'infirmière conservera IOPIDINE entre 2° C et 30° C. Protéger de la lumière.

Pour en savoir davantage sur IOPIDINE 1 % :

- Consultez votre professionnel de la santé
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur le médicament. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php>), sur le site Web du fabricant www.novartis.ca ou en composant le numéro 1-800-363-8883.

Le présent dépliant a été rédigé par Novartis Pharma Canada inc.

Dernière révision : 8 février 2018

IOPIDINE est une marque déposée

**LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET
EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT
RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT**

**Pr IOPIDINE^{MD} 0,5 %
Solution ophtalmique d'apraclonidine, USP**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à utiliser **IOPIDINE^{MD} 0,5 %** et à chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé, qui ne contient pas tous les renseignements sur le médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il a de nouveaux renseignements au sujet d'**IOPIDINE 0,5 %**.

Pourquoi IOPIDINE 0,5 % est-il utilisé ?

IOPIDINE 0,5 % est utilisé avec d'autres traitements pour abaisser la pression intra-oculaire élevée. Si elle n'est pas traitée, une pression oculaire élevée peut endommager les yeux.

Comment d'IOPIDINE 0,5 % agit-il ?

IOPIDINE 0,5 % contient de l'apraclonidine, un agoniste des récepteurs alpha-adrénergiques. Il agit en réduisant la production de liquide dans l'œil et en augmentant le débit d'évacuation du liquide de l'œil.

Quels sont les ingrédients d'IOPIDINE 0,5 %

Ingrédient médicinal : chlorhydrate d'apraclonidine

Ingrédients non médicinaux : chlorure de benzalkonium (agent de conservation), acétate de sodium, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique (pour ajuster le pH) et eau purifiée

IOPIDINE 0,5 % est offert sous les formes posologiques suivantes :

Solution oculaire à 0,5 % p/v, administrée en gouttes, est offerte dans des bouteilles de 5 mL

N'utilisez pas IOPIDINE 0,5 % si vous :

- êtes allergique (*hypersensible*) à l'apraclonidine ou à tout autre ingrédient d'IOPIDINE 0,5 % (voir **Quels sont les ingrédients d'IOPIDINE 0,5 % ?**).
- êtes allergique à la clonidine.
- prenez des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO).

IOPIDINE 0.5 % ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre IOPIDINE 0,5 %, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- avez ou avez eu une affection cardiaque où des problèmes circulatoires, tels que :

- une pression artérielle élevée.
- chute rapide de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle (*crise vaso-vagale*).
- débit artériel insuffisant (*coronaropathie*).
- crise cardiaque, accident vasculaire cérébral.
- réduction du débit de sang aux extrémités (doigts et/ou orteils) (*maladie de Raynaud*)
- occlusions artérielles dans les mains et/ou les pieds (*thromboangéite oblitérante*).
- avez des problèmes hépatiques ou rénaux.
- êtes déprimé ou l'avez été.
- êtes enceinte ou envisagez de concevoir. N'utilisez pas IOPIDINE 0,5 % pendant la grossesse.
- allaitez ou prévoyez de le faire. Vous ne devez pas allaiter si vous utilisez IOPIDINE 0,5 %.

Autres mises en garde à connaître :

Avec le temps, IOPIDINE 0,5 % peut perdre de son efficacité. Votre médecin devrait vous surveiller.

Si vous ressentez des symptômes d'allergie oculaire comme la rougeur, les démangeaisons, le larmolement accru ou un gonflement, arrêtez d'utiliser IOPIDINE 0,5 % et consultez votre médecin.

Vous pouvez vous sentir étourdi, somnolent ou moins vigilant après avoir pris IOPIDINE 0,5 %. Attendez avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine que ces symptômes aient disparu.

Porteurs de lentilles cornéennes

IOPIDINE 0,5 % contient un agent de conservation, le chlorure de benzalkonium, qui peut colorer les lentilles cornéennes souples et qui peut causer une irritation des yeux. Enlevez vos lentilles cornéennes avant l'administration d'IOPIDINE 0,5 % et attendez 15 minutes au moins avant de les remettre.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits alternatifs.

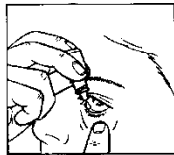
Les médicaments suivants peuvent interagir avec IOPIDINE 0,5 % :

- Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO).
- L'alcool.
- Les antidépresseurs, y compris les barbituriques et les antidépresseurs tricycliques.
- Les opiacés (classe d'analgésiques).
- Les sédatifs.
- Les anesthésiques.
- Les bêtabloquants (médicaments utilisés pour traiter certains problèmes cardiaques).
- Les antihypertenseurs (médicaments utilisés contre l'hypertension artérielle).

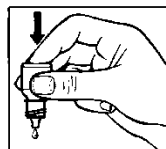
- Les médicaments pour le cœur, y compris ceux utilisés pour traiter l'insuffisance cardiaque et les arythmies.

Utilisation d'IOPIDINE 0,5 % :

Utilisez toujours IOPIDINE 0,5 % exactement comme vous l'a prescrit votre médecin.



1



2

- Prenez la bouteille d'IOPIDINE 0,5 % et un miroir (au besoin).
- Lavez-vous les mains.
- Dévissez le bouchon de la bouteille. Si après avoir enlevé le bouchon, le collet indicateur d'effraction est détaché, enlevez-le avant d'utiliser IOPIDINE 0,5 %.
- Saisissez la bouteille entre le pouce et les autres doigts, en la pointant vers le bas.
- Inclinez la tête en arrière. Abaissez votre paupière inférieure avec un doigt propre, de manière à former une « poche » entre la paupière et l'œil. C'est là que la goutte doit aller (image 1).
- Rapprochez l'extrémité de la bouteille de l'œil. Utilisez le miroir au besoin.
- Veillez à ce que le compte-gouttes ne touche pas l'œil, la paupière, les zones avoisinantes ni aucune autre surface, pour éviter de contaminer la solution.
- Appuyez doucement sur le fond de la bouteille pour libérer une goutte d'IOPIDINE 0,5 % à la fois (image 2). Ne serrez pas la bouteille. Celle-ci est conçue pour qu'une faible pression sur le fond suffise à faire tomber une goutte.
- Si la goutte tombe à côté de l'œil, essuyez-la et essayez de nouveau.
- Si vous devez traiter les deux yeux, recommencez le processus pour l'autre œil.
- Revissez hermétiquement la bouteille immédiatement après l'utilisation

Attendez 5 minutes au moins après l'administration de chaque solution pour administrer la solution suivante, y compris IOPIDINE 0,5 %.

Dose habituelle pour les adultes :

Instillez 1 ou 2 gouttes dans l'œil affecté ou dans les deux yeux 2 ou 3 fois par jour. Attendez 5 minutes au moins après l'administration de chaque solution pour administrer la solution suivante, y compris IOPIDINE 0,5 %.

Surdosage :

Si vous vous administrez plus d'IOPIDINE 0,5 % que vous ne devriez, rincez-vous l'œil ou les yeux à l'eau tiède. Attendez pour administrer la dose suivante d'IOPIDINE 0,5 % le moment prévu pour l'administration de la dose normale suivante.

Si vous pensez avoir avalé IOPIDINE 0,5 % par inadvertance, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service d'urgence de l'hôpital ou le centre régional antipoison, même en l'absence de symptôme.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié de vous administrer IOPIDINE 0,5 %, administrez-vous une dose unique du produit dès que vous vous rendez compte de l'oubli. Toutefois, si le moment de la dose normale suivante est proche, ignorez la dose oubliée. Ne vous administrez pas une double dose pour « compenser » la dose oubliée.

Effets secondaires possibles d'IOPIDINE 0,5 %

Cette liste des effets secondaires possibles d'IOPIDINE 0,5 % n'est pas exhaustive. Si vous remarquez des effets secondaires ne se trouvant pas dans la liste, communiquez avec votre professionnel de la santé. Voir aussi la section **Mises en garde et précautions**.

Effets sur les yeux :

- Œil rouge
- Démangeaisons
- Gêne
- Larmolement
- Gonflement
- Sensation de corps étranger dans l'œil
- Sécheresse des yeux
- Vision floue, anormale ou réduite
- Croûtes ou squames au bord des paupières
- Écoulement
- Lésion ou coloration de la cornée
- Rougeur, démangeaison ou gonflement des paupières
- Douleur
- Irritation
- Sensibilité à la lumière
- Spasmes ou chute des paupières
- Dilation des pupilles

Effets sur le reste du corps :

- Sécheresse de la bouche
- Maux de tête
- Sensation de malaise ou de fatigue
- Douleur thoracique
- Problèmes de coordination
- Œdème des mains ou des pieds
- Rythme cardiaque anormal
- Envie de dormir
- Somnolence

- Dépression
- Nervosité
- Difficulté à dormir
- Fourmillement dans les mains ou dans les pieds
- Constipation
- Nausée
- Douleur musculaire
- Sécheresse du nez
- Démangeaison du nez ou de la gorge
- Problème de respiration
- Éruption cutanée
- Mauvais goût dans la bouche
- Difficulté à identifier les odeurs
- Sentiment d'irritabilité
- Écoulement nasal
- Irritation de la gorge
- Réactions allergiques (hypersensibilité)

Effets secondaires graves, leur fréquence et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Parlez-en à votre professionnel de la santé		Arrêtez le médicament et demandez immédiatement l'aide d'un médecin
	Seulement s'ils sont sévères	Dans tous les cas	
<u>INCONNU</u> Réaction de type allergique : rougeur oculaire, démangeaison ou gêne; larmoiement accru; sensation de corps étranger; gonflement des yeux ou des paupières			✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire pénible non-mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise qui vous empêche de vaquer à vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

La déclaration de tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada peut contribuer à améliorer l'utilisation sécuritaire des produits de santé par les Canadiens. Votre déclaration peut permettre d'identifier d'autres effets secondaires et de changer les renseignements relatifs à l'innocuité du produit.

Il y a 3 façons de déclarer un effet secondaire :

- En ligne sur le site de MedEffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste à : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice d'adresse 1908C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies et le formulaire sont disponibles sur le site de MedEffet

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Conservation :

Conservez le produit entre 2° C et 30° C. Protégez-le du gel et de la lumière.

Gardez le médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Pour en savoir davantage sur IOPIDINE 0,5 %:

- Consultez votre professionnel de la santé
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur le médicament. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php>), sur le site Web du fabricant www.novartis.ca ou en composant le numéro 1-800-363-8883.

Le présent dépliant a été rédigé par Novartis Pharma Canada inc.

Dernière révision : 8 février 2018

IOPIDINE est une marque déposée