ANSM - Mis à jour le : 29/03/2023

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

INDOCOLLYRE 0,1 %, collyre en solution en récipient unidose

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Indométacine..... 0,35 mg

Pour un récipient unidose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Collyre en solution en récipient unidose.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Inhibition du myosis per-opératoire.

- Prévention des manifestations inflammatoires liées aux interventions chirurgicales de la cataracte et du segment antérieur de l'œil.

- Traitement des manifestations douloureuses oculaires liées à la kératectomie photoréfractive au cours des premiers jours post-opératoires.

4.2. Posologie et mode d'administration

Voie ophtalmique.

Posologie chez l'adulte

- inhibition du myosis per-opératoire :

4 gouttes la veille de l'intervention, 4 gouttes dans les 3 heures qui précèdent l'intervention

- prévention des manifestations inflammatoires liées aux interventions chirurgicales de la cataracte et du segment antérieur de l'œil :

1 goutte, 4 à 6 fois par jour jusqu'à complète disparition de la symptomatologie en débutant le traitement 24 heures avant l'intervention.

- traitement des manifestations douloureuses oculaires liées à la kératectomie photoréfractive au cours des premiers jours post-opératoires :

1 goutte, 4 fois par jour, au cours des premiers jours post-opératoires.

Population pédiatrique

Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez l'enfant.

Mode d'administration

Pour une bonne utilisation du collyre, certaines précautions doivent être prises :

- Se laver soigneusement les mains avant de procéder à l'instillation.
- Eviter le contact de l'embout avec l'œil ou les paupières.
- Instiller une goutte de collyre dans le cul de sac conjonctival de l'œil à traiter en regardant vers le haut et en tirant sur la paupière inférieure légèrement vers le bas.
- Utiliser l'unidose immédiatement après ouverture et jeter après usage.
- L'unidose doit être jetée immédiatement après usage et ne doit pas être conservée en vue d'une réutilisation lors des administrations suivantes.
- Le passage systémique peut être réduit par une occlusion nasolacrymale ou par la fermeture des paupières pendant 2 minutes. Cette méthode peut contribuer à diminuer les effets indésirables systémiques et à augmenter l'efficacité locale.

En cas de traitement concomitant par un autre collyre, instiller les collyres à 15 minutes d'intervalle.

4.3. Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- allergie avérée à l'indométacine et aux substances d'activité proche telles que les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS y compris l'aspirine),
- grossesse, à partir du début du 6eme mois (au-delà de 24 semaines d'aménorrhée) (voir rubrique 4.6),
- antécédent de crise d'asthme liée à la prise d'aspirine ou à d'autres AINS,
- par analogie avec les AINS administrés par voie générale et bien que le risque soit faible après instillation oculaire : ulcère gastro-duodénal en évolution,

- insuffisance hépatocellulaire sévère,
- insuffisance rénale sévère.

Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé en cas d'association avec : (voir rubrique 4.5)

- les anticoagulants oraux,
- d'autres AINS (y compris les salicylés à fortes doses, à partir de 3g/jour chez l'adulte),
- l'héparine,
- le lithium,
- le méthotrexate à fortes doses (? 15mg par semaine),
- la ticlopidine,
- le diflunisal.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

- Un AINS peut provoquer une augmentation de la tendance au saignement des tissus oculaires lors d'une intervention chirurgicale notamment chez les patients ayant une tendance connue au saignement ou qui reçoivent d'autres traitements pouvant prolonger le saignement.

- L'utilisation d'un AINS topique peut entraîner une kératite. Chez quelques patients ayant une prédisposition, l'utilisation continue d'AINS topiques peut entraîner une perte épithéliale, un amincissement de la cornée, une érosion cornéenne, un ulcère cornéen ou une perforation de la cornée. Ces effets peuvent menacer le pronostic visuel. Les patients présentant une perte épithéliale cornéenne doivent interrompre immédiatement l'utilisation d'INDOCOLLYRE, collyre en solution en récipient unidose et l'état de leur cornée doit être soigneusement surveillé.

- Les AINS topiques peuvent ralentir ou retarder la cicatrisation. Les corticoïdes topiques sont également connus pour ralentir ou retarder la cicatrisation. L'utilisation concomitante d'AINS topiques et de stéroïdes topiques peut ainsi augmenter ces risques. Par conséquent, il est recommandé de faire attention si INDOCOLLYRE, collyre en solution en récipient unidose est administré en même temps que des corticostéroïdes, en particulier chez les patients ayant un risque élevé de survenu d'effets indésirables cornéens décrits ci-dessous.

- Les données obtenues suite à la commercialisation d'AINS topiques suggèrent que les patients présentant une intervention ophtalmologique compliquée, une dénervation cornéenne, des pertes épithéliales cornéennes, un diabète sucré, des maladies de la surface oculaire (ex : syndrome de l'œil sec), une arthrite rhumatoïde ou des interventions

ophtalmologiques répétées sur une courte période peuvent présenter une augmentation du risque d'effets indésirables cornéens pouvant menacer le pronostic visuel. Les AINS topiques doivent être administrés avec précaution chez ces patients. L'utilisation prolongée d'AINS topiques peut augmenter la fréquence et la gravité des effets indésirables cornéens.

Précautions d'emploi

- Le collyre ne doit pas être employé en injection péri ou intra-oculaire, ni avalé.
- En cas d'hypersensibilité, interrompre le traitement.
- En cas de risque infectieux oculaire, un traitement approprié doit être prescrit.
- Le port des lentilles de contact est déconseillé pendant le traitement.

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

Si nécessaire l'indométacine par voie oculaire peut être associée aux collyres corticoïdes.

Bien que les quantités d'indométacine passant dans la circulation systémique soient très faibles après instillation oculaire, le risque d'interactions médicamenteuses existe. Il convient donc de tenir compte des interactions observées avec les AINS administrés par voie générale.

Associations déconseillées

+ Autres AINS (y compris les salicylés à forte dose, à partir de 3 g/jour chez l'adulte)

Augmentation du risque ulcérogène et hémorragique digestif (synergie additive).

+ Anticoagulants oraux

Augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS).

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.

+ Héparines (voie parentérale)

Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS).

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique (et biologique pour les héparines non fractionnées) étroite.

+ Lithium

Décrit pour le diclofénac, le kétoprofène, l'indométacine, la phénylbutazone, le piroxicam.

Augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium).

Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'anti-inflammatoire non stéroïdien.

+ Méthotrexate utilisé à des doses supérieures ou égales à 15 mg/semaine

Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).

+ Ticlopidine

Augmentation du risque hémorragique (synergie des activités antiagrégantes plaquettaires).

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite (incluant le temps de saignement).

+ Diflunisal

Hémorragies digestives fatales avec augmentation des concentrations plasmatiques d'indométacine (compétition enzymatique au niveau de la glucuroconjugaison).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), inhibiteurs de l'angiotensine II

Insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté (diminution de la filtration glomérulaire par inhibition des prostaglandines vasodilatatrices, due aux AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur pour les IEC et les inhibiteurs de l'angiotensine II.

Hydrater le malade ; surveiller la fonction rénale en début de traitement.

+ Méthotrexate utilisé à des doses inférieures à 15 mg/semaine

Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).

Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme dans les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.

+ Pentoxifylline

Augmentation du risque hémorragique.

Renforcer la surveillance clinique et contrôler plus fréquemment le temps de saignement.

+ Zidovudine

Risque de toxicité accrue sur la lignée rouge (action sur les réticulocytes) avec anémie sévère survenant 8 jours après l'introduction de l'AINS.

Contrôle de la NFS et du taux de réticulocytes 8 à 15 jours après le début du traitement par l'AINS.

Associations à prendre en compte

+ Bêta-bloquants

Par extrapolation, à partir de l'indométacine.

Réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS).

+ Ciclosporine

Risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé.

+ Desmopressine

Potentialisation de l'activité antidiurétique.

+ Dispositif intra-utérin

Risque (controversé) de diminution d'efficacité du dispositif intra-utérin.

+ Thrombolytiques

Augmentation du risque hémorragique.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut affecter le déroulement de la grossesse et/ou le développement de l'embryon ou du fœtus.

Risques associés à l'utilisation au cours du 1er trimestre :

Les données des études épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque de fausse-couche, de malformations cardiaques et de gastroschisis, après traitement par un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire est passé de moins de 1 % dans la population générale, à approximativement 1,5 % chez les personnes exposées aux AINS. Le risque paraît augmenter en fonction de la dose et de la durée du traitement. Chez l'animal, il a été montré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines provoquait une perte pré et post-implantatoire accrue et une augmentation de la létalité embryo-fœtale. De plus, une incidence supérieure de certaines malformations, y compris cardiovasculaires, a été rapportée chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la phase d'organogénèse de la gestation.

Risques associés à l'utilisation à partir de la 12ème semaine d'aménorrhée et jusqu'à la naissance :

A partir de la 12ème semaine d'aménorrhée et jusqu'à la naissance, tous les AINS, par l'inhibition de la synthèse des prostaglandines, peuvent exposer le fœtus à une **atteinte fonctionnelle rénale** :

- *in utero* pouvant s'observer dès 12 semaines d'aménorrhée (mise en route de la diurèse fœtale) : oligoamnios (le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement), voire anamnios en particulier lors d'une exposition prolongée.

- à la naissance, une insuffisance rénale (réversible ou non) peut persister en particulier en cas d'exposition tardive et prolongée (avec un risque d'hyperkaliémie sévère retardée).

Risques associés à l'utilisation au-delà de la 24ème semaine d'aménorrhée et jusqu'à la naissance :

Au-delà de la 24ème semaine d'aménorrhée, les AINS peuvent exposer le fœtus à **une toxicité cardio-pulmonaire** (fermeture prématurée du canal artériel et hypertension artérielle pulmonaire). La constriction du canal artériel peut survenir à partir du début du 6ème mois (au-delà de la 24ème semaine d'aménorrhée) et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale voire à une mort fœtale in utero. Ce risque est d'autant plus important que la prise est proche du terme (moindre réversibilité). Cet effet existe même pour une prise ponctuelle.

En fin de grossesse, la mère et le nouveau-né peuvent présenter :

- un allongement du temps de saignement du fait d'une action anti-agrégante pouvant survenir même après administration de très faibles doses de médicament ;

- une inhibition des contractions utérines entraînant un retard de terme ou un accouchement prolongé.

En conséquence :

Sauf nécessité absolue, ce médicament ne doit pas être prescrit chez une femme qui envisage une grossesse ou au cours des 5 premiers mois de grossesse (24 premières semaines d'aménorrhée). Si ce médicament est administré chez une femme souhaitant être enceinte ou enceinte de moins de 6 mois, la dose devra être la plus faible possible et la durée du traitement la plus courte possible. Une prise prolongée est fortement déconseillée.

A partir du début du 6ème mois (au-delà de 24 semaines d'aménorrhée) : toute prise de ce médicament, même ponctuelle, est contre-indiquée. Une prise par mégarde à partir de cette date justifie une surveillance cardiaque et rénale, fœtale et/ou néonatale selon le terme d'exposition.

La durée de cette surveillance sera adaptée à la demi-vie d'élimination de la molécule.

Allaitement

Les AINS passant dans le lait maternel, ce médicament est déconseillé chez la femme qui allaite.

Fertilité

Comme tous les AINS, l'utilisation de ce médicament peut temporairement altérer la fertilité féminine en agissant sur l'ovulation ; il est donc déconseillé chez les femmes souhaitant concevoir un enfant. Chez les femmes rencontrant des difficultés pour concevoir ou réalisant des tests de fertilité, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

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

Les patients présentant une gêne oculaire ou une vision trouble après l'instillation du collyre doivent s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

- Les effets indésirables issus des essais cliniques et des données post-marketing sont catégorisés par fréquence selon la convention suivante : très fréquent (? 1/10), fréquent (entre ? 1/100 et 1/10), peu fréquent (entre ? 1/1 000 et 1/100), rare (entre ? 1/10 000 et 1/1 000), très rare (1/10 000) ou fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de système d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections oculaires	Peu fréquent	douleur oculaire
		irritation oculaire
	Rare	kératite ponctuée
		photosensibilité
	Fréquence indéterminée	augmentation de la sécrétion lacrymale
		défauts visuels
		kératite*
		hyperhémie conjonctivale
		hyperhémie oculaire
		œdème de la cornée
		œdème des paupières
		perforation cornéenne*
		ulcère cornéen*
Affections du système immunitaire	Rare	réactions d'hypersensibilité avec prurit et rougeur

* Des complications cornéennes telles que des kératites ou des ulcères cornéens pouvant aller jusqu'à la perforation ont été rapportés, particulièrement chez des patients à risque traités par des corticostéroïdes administrés par voie topique oculaire et/ou chez ceux dont la cornée était

déjà altérée.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9. Surdosage

En cas de surdosage local, le collyre peut être éliminé de l'œil par lavage avec du sérum physiologique stérile.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTI-INFLAMMATOIRE NON STEROIDIEN/ANTALGIQUE à usage local (S : organe sensoriel), code ATC : S01BC01.

L'indométacine est un inhibiteur de la prostaglandine synthétase ; il appartient au groupe des indoliques.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Sans objet.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Arginine, hydroxypropylbétadex, solution diluée d'acide chlorhydrique 1M, eau purifiée.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

18 mois.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température inférieure à 25°C.

Utiliser l'unidose immédiatement après ouverture et jeter après usage.

Ne pas réutiliser une unidose entamée.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

0,35 mL en récipient unidose (PE) ;
Boîte de 20 ou 50 récipients-unidoses présentés sous forme de barrettes.
Chaque barrette est suremballée en sachet (Polyester/Aluminium/PE).
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

LABORATOIRE CHAUVIN
416 RUE SAMUEL MORSE - CS99535
34961 MONTPELLIER

[Tel, fax, e-Mail : à compléter ultérieurement par le titulaire]

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

- 34009 560 673 0 5 : 0,35 mL en récipient unidose (PE) ; boîte de 50.
- 34009 346 466 8 3 : 0,35 mL en récipient unidose (PE) ; boîte de 20.

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]
Date de première autorisation : {JJ mois AAAA}
Date de dernier renouvellement : {JJ mois AAAA}

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]
{JJ mois AAAA}

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I