

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrTEVA-OLOPATADINE

solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine
0,1 % p/v (sous forme d'olopatadine)

Stérile

Classe thérapeutique :

Agent antiallergique

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
M1B 2K9

Date de rédaction : 17 juin 2008

Date de révision : 17 janvier 2013

Numéro de contrôle de la présentation : 110779

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	5
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	6
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
SURDOSAGE	7
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	7
CONSERVATION ET STABILITÉ	8
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	9
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	9
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	10
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	10
ESSAIS CLINIQUES	11
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	12
MICROBIOLOGIE	14
TOXICOLOGIE	14
RÉFÉRENCES	15
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	17

Pr **TEVA-OLOPATADINE**

solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine
0,1 % p/v (sous forme d'olopatadine)

Stérile

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Topique ophtalmique	Solution à 0,1 % p/v	Chlorure de benzalkonium (agent de conservation) <i>Pour connaître la liste complète, reportez-vous à la section Formes pharmaceutiques, composition et conditionnement.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

La solution ophtalmique TEVA-OLOPATADINE (chlorhydrate d'olopatadine) à 0,1 % est indiquée pour le traitement de la conjonctivite allergique.

Personnes âgées : Aucune différence n'a été observée entre l'innocuité chez les personnes âgées et l'innocuité chez les patients plus jeunes.

Enfants (3 à 6 ans) : La solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine, administrée chez des sujets de 3 ans ou plus à raison de 3 applications par jour pendant 6 semaines, s'est révélée efficace et a été bien tolérée.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au médicament même, aux ingrédients qu'il renferme ou aux constituants du contenant. Pour en connaître la liste complète, reportez-vous à la section Formes pharmaceutiques, composition et conditionnement de la présente monographie.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Pour usage topique seulement. Ne pas injecter. Les patients doivent être avisés de retirer leurs lentilles cornéennes avant de s'instiller la solution ophtalmique TEVA-OLOPATADINE (chlorhydrate d'olopatadine) à 0,1 %, puis d'attendre 10 minutes avant de les remettre.

Afin d'éviter de contaminer l'embout du flacon compte-gouttes et la solution, prendre garde que l'embout du flacon n'entre en contact avec les paupières ou les régions avoisinantes. Refermer le flacon hermétiquement après usage.

Pouvoir carcinogène et pouvoir mutagène

Reportez-vous aux données chez l'animal dans la section TOXICOLOGIE.

Fonction sexuelle/Reproduction

Fécondité : Chez des rats de l'un et l'autre sexes, l'administration d'olopatadine à des doses orales 62 500 fois supérieures à la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'homme a causé une légère diminution de l'indice de fécondité ainsi qu'une réduction du taux d'implantation; aucun effet sur la fonction reproductive n'a cependant été observé à des doses 7800 fois supérieures à la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'homme.

Populations et cas particuliers

Grossesse

Aucun signe de tératogénicité n'a été observé chez le rat et le lapin par suite de l'administration de doses orales d'olopatadine respectivement supérieures à 90 000 et à 60 000 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'homme. Toutefois, aucune étude adéquate bien contrôlée n'a été menée chez la femme enceinte. Or comme les études menées chez l'animal ne permettent pas toujours de prévoir la réponse chez l'être humain, ce médicament ne doit être employé durant la grossesse que si les bienfaits éventuels pour la mère justifient les risques pour l'embryon ou le fœtus.

Allaitement

De l'olopatadine a été décelée dans le lait maternel de rates qui avaient reçu ce médicament par voie orale, et une diminution du gain pondéral a été observée durant la période d'allaitement chez les ratons de mères qui l'avaient reçu en doses orales supérieures à 625 fois (mais non 312 fois) la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'homme. On ignore si l'application oculaire topique de cette préparation peut entraîner une absorption générale suffisante chez l'être humain pour que le médicament se retrouve en quantités décelables dans le lait maternel de la femme. Quoiqu'il en soit cependant, la prudence est de mise lorsque la solution ophtalmique TEVA-OLOPATADINE (chlorhydrate d'olopatadine) à 0,1 % est administrée à une femme qui allaite.

Personnes âgées : Aucune différence n'a été observée entre l'innocuité chez les personnes âgées et l'innocuité chez les patients plus jeunes.

Enfants (3 à 6 ans) : L'innocuité et l'efficacité de ce produit ont été établies chez les patients de 3 à 16 ans.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables

Des effets indésirables oculaires et non oculaires liés au traitement ont été signalés à une fréquence inférieure à 1 % dans les études cliniques sur la solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine.

Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables d'un médicament sont utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs.

Effets indésirables ayant été observés peu fréquemment (< 1 %) dans les essais cliniques

Oculaires : Sensation passagère de piqûre ou de brûlure légères, prurit, hyperémie, sensation de corps étranger dans l'œil, kératite superficielle, œdème palpébral, xérophtalmie, spasme palpébral, photophobie

Non oculaires : Asthénie, céphalées, dysgueusie

Anomalies hématologiques et biochimiques

Aucune anomalie hématologique ou biochimique clinique n'a été observée.

Effets indésirables signalés après la commercialisation

Environ 30,5 millions d'unités de solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine ont été vendues dans 69 pays. Le taux de déclaration pour l'ensemble des réactions signalées entre le 1^{er} janvier 1997 et le 31 décembre 2004 s'élève à 0,004 %; prise individuellement, aucune des réactions n'a été signalée à une fréquence supérieure à 0,0007 %.

Depuis, aucune nouvelle observation majeure ayant des répercussions sur le profil d'innocuité global de la solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine n'a été signalée.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

La solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine n'a fait l'objet d'aucune étude clinique sur les interactions médicamenteuses. Des études *in vitro* ont cependant montré que l'olopatadine n'inhibe pas les réactions métaboliques dans lesquelles interviennent les isoenzymes 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4 du cytochrome P₄₅₀. L'olopatadine se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion modérée (environ 55 %). Ces observations indiquent qu'il est peu probable que l'olopatadine interagisse avec d'autres médicaments administrés en concomitance. En outre, vu la faible exposition générale résultant de l'application oculaire topique, il y a peu de chances que la solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine perturbe les résultats des tests cutanés d'hypersensibilité immédiate.

Interactions médicament-médicament

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre l'olopatadine et les autres médicaments.

Interactions médicament-aliments

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre l'olopatadine et les aliments.

Interactions médicament-herbes médicinales

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre l'olopatadine et les herbes médicinales.

Interactions médicament-épreuves de laboratoire

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre l'olopatadine et les épreuves de laboratoire.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Dose recommandée et ajustement posologique

La dose recommandée est d'une ou deux gouttes deux fois par jour dans chaque œil affecté. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose, instiller une seule goutte aussitôt que possible avant de reprendre le traitement habituel. Ne pas utiliser deux fois plus de médicament pour compenser une dose oubliée.

SURDOSAGE

En cas de surdosage topique, rincer l'œil (les yeux) abondamment à l'eau tiède. Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Antiallergique non stéroïdien efficace en application topique et dépourvu d'effet sédatif, l'olopatadine est un analogue structural de la doxépine dont l'action fait intervenir plusieurs mécanismes différents. En effet, l'olopatadine est un puissant antagoniste sélectif des récepteurs histaminergiques H₁ (9, 11) qui de plus stabilise les mastocytes, inhibant ainsi la réaction d'hypersensibilité immédiate de type 1 *in vivo* (12). Comme en témoignent les études *in vitro* et les effets confirmés chez les patients (7), l'olopatadine inhibe la libération des médiateurs de l'inflammation [c.-à-d. histamine, tryptase, prostaglandine D₂ et TNF α (4, 9, 11, 12)] par les mastocytes. L'olopatadine inhibe également la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires par les cellules épithéliales de la conjonctive humaine (13).

Pharmacodynamie

Effets sur la repolarisation cardiaque (QTc)

L'olopatadine, administrée par voie orale à raison de 5 mg *bid* pendant 2,5 jours à 102 volontaires en bonne santé ou de 20 mg *bid* pendant 13,5 jours à 32 volontaires en bonne santé, n'a pas entraîné davantage de prolongation de l'intervalle QT que le placebo lors de deux études croisées à deux variables indépendantes contrôlées par placebo portant sur les effets du médicament sur la repolarisation cardiaque. Aucun signe n'indique non plus que l'olopatadine ait davantage que le placebo entraîné de prolongation de l'intervalle QT chez 429 patients souffrant de rhinite allergique apériodique ayant reçu ce médicament sous forme de chlorhydrate en vaporisateur nasal, à raison de 665 μ g *bid* pendant une période allant jusqu'à un an.

Pharmacocinétique

L'application oculaire topique d'olopatadine chez l'homme entraîne une faible exposition générale au médicament. En effet, dans deux études menées chez un total de 24 volontaires en bonne santé ayant reçu dans chaque œil la solution ophtalmique d'olopatadine à 0,15 % toutes les

12 heures pendant 2 semaines, les concentrations plasmatiques étaient généralement inférieures à la limite de détection de l'essai (< 0,5 ng/mL). La demi-vie plasmatique était de 7 – 14 heures et le produit a été éliminé principalement par les reins. Environ 60 % à 70 % de la dose a été récupérée dans l'urine sous forme de composé parent.

Populations et états particuliers

Enfants : La solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine, administrée chez des sujets de 3 ans ou plus à raison de 3 applications par jour pendant 6 semaines, s'est révélée efficace et a été bien tolérée.

Personnes âgées : Aucune différence n'a été observée entre l'innocuité chez les personnes âgées et l'innocuité chez les patients plus jeunes.

Sexe : Aucune étude spécifique n'a examiné l'effet du sexe sur la pharmacocinétique de l'olopatadine.

Race : Aucune étude spécifique n'a examiné l'effet de la race sur la pharmacocinétique de l'olopatadine.

Insuffisance hépatique : Aucune étude spécifique n'a examiné l'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de l'olopatadine. Étant donné que le métabolisme joue un rôle mineur dans l'élimination de l'olopatadine, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie de la solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine à 0,1 % chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale : Aucune différence marquée n'a été observée entre la C_{max} plasmatique moyenne de l'olopatadine mesurée chez des sujets en bonne santé (18,1 ng/mL) et celle mesurée chez des patients souffrant d'insuffisance rénale légère, modérée ou grave (15,5 – 21,6 ng/mL) après l'administration d'une dose nasale unique de chlorhydrate d'olopatadine à 0,6 % en vaporisateur nasal (665 µg/vaporisation). L'ASC plasmatique a cependant accusé une hausse de 2,5 fois chez les patients souffrant d'insuffisance rénale avancée (clairance de la créatinine < 30 mL/min/1,73 m²). Chez les insuffisants rénaux, les concentrations plasmatiques de pointe à l'état d'équilibre produites par la solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine à 0,1 % devraient, prévoit-on, être au moins 10 fois inférieures à celles observées après l'administration d'olopatadine à 0,6 % en vaporisation nasale et environ 300 fois plus faibles que celles faisant suite à l'administration, sûre et bien tolérée, de doses orales de 20 mg pendant 13,5 jours. D'après ces observations, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie de la solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine à 0,1 % chez les patients souffrant d'insuffisance rénale.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver à l'abri de la lumière directe du soleil, entre 4 °C et 30 °C. Jeter le flacon une fois le traitement terminé.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

La solution ophtalmique TEVA-OLOPATADINE (chlorhydrate d'olopatadine) à 0,1 % est offerte en flacons compte-gouttes de plastique de 5 mL.

Chaque 1 mL de solution ophtalmique stérile TEVA-OLOPATADINE contient ce qui suit :
Ingrédient actif : 1,11 mg de chlorhydrate d'olopatadine, soit l'équivalent de 1 mg d'olopatadine. **Agent de conservation** : chlorure de benzalkonium (0,01 %). **Ingrédients inactifs** : acide chlorhydrique/hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH), chlorure de sodium, eau pour injection, phosphate de sodium dibasique.

La solution TEVA-OLOPATADINE a un pH d'environ 7 et une osmolalité d'environ 300 mOsm/kg.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

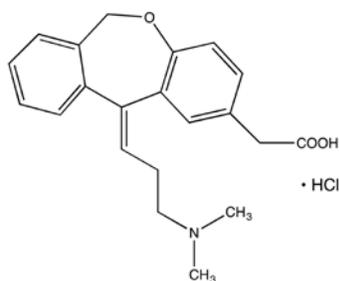
Dénomination commune : Chlorhydrate d'olopatadine

Dénomination systématique : Chlorhydrate de l'acide 11-[(Z)-3-(diméthylamino)propylidène]-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxépin-2-acétique

Formule moléculaire : $C_{21}H_{24}ClNO_3$

Masse moléculaire : 373,87

Formule développée :



Description : Poudre blanche ou blanchâtre.

Solubilité : Modérément soluble dans l'eau.

pH (en solution aqueuse) : 2,68

ESSAIS CLINIQUES

Tableau I — Sommaire de la méthodologie des essais cliniques et de la démographie des patients

Étude n°	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets	Âge moyen (années) (Plage)	Sexe
C-94-10	Étude à répartition aléatoire et à double insu contrôlée par placebo avec groupes parallèles	Placebo, 0,01 %, 0,05 %, 0,1 % et 0,15 %; Une goutte ophtalmique à t = 27 min, 6 h et 8 h avant la provocation allergénique; 5 semaines	98	37 (18 – 64)	49 H 49 F
C-94-58	Étude de comparaison avec l'œil controlatéral, à répartition aléatoire et à triple insu contrôlée par placebo	Placebo, 0,05 % et 0,1 %; administration oculaire topique; 4 semaines	60	46 (18 – 72)	29 H 31 F
C-94-39	Étude de comparaison avec l'œil controlatéral, à répartition aléatoire et à triple insu contrôlée par placebo	Placebo, 0,05 % et 0,1 %; administration oculaire topique; 4 semaines	120	39 (18 – 80)	40 H 80 F

Résultats d'études

Tableau II — Résultats des essais cliniques

Critère d'évaluation primaire	Valeur associée et signification statistique pour le placebo ou le témoin actif
C-94-10 Début d'action et durée de l'action – Prurit et rougeur oculaires	<p>La comparaison des résultats obtenus avec les 4 concentrations d'olopatadine indique que la relation entre la dose et l'effet n'est pas linéaire. Une différence statistiquement significative a été observée par rapport au placebo avec les 4 concentrations, mais les résultats montrent que c'est la teneur de 0,1 % qui a été la plus efficace pour réduire le prurit et la rougeur oculaires.</p> <p>Par rapport au placebo, l'olopatadine à 0,1 % a, à t = 3, 10 et 20 minutes, produit une réduction moyenne du score de prurit oculaire (plage de 0 à 4) se chiffrant à respectivement -1,72, -1,68 et -1,28 point ($p \leq 0,05$), et une réduction du score de rougeur oculaire* (plage de 0 à 12) de -2,72, -3,48 et -2,78 point lorsqu'elle a été administrée 27 minutes avant la provocation allergénique de la conjonctive.</p> <p>La durée d'action de l'olopatadine à 0,1 % instillée 6 heures avant la provocation allergénique de la conjonctive s'est établie à 6 heures. Les résultats montrent qu'à t = 3, 10 et 20 minutes après la provocation allergénique, le score de prurit oculaire (plage de 0 à 4) et le score de rougeur oculaire* (plage de 0 à 12) accusaient respectivement une réduction moyenne de -1,46, -1,70 et -1,07, et de -1,52, -1,76 et -1,33 point par rapport au placebo ($p \leq 0,05$).</p> <p>Lorsque l'olopatadine à 0,1 % a été instillée 8 heures avant la provocation</p>

	<p>allergénique de la conjonctive, le score de prurit oculaire (plage de 0 à 4) et le score de rougeur oculaire* (plage de 0 à 12) ont accusé respectivement une réduction moyenne de -1,48, -1,62 et -0,92, et de -1,58, -1,78 et -1,42 point par rapport au placebo ($p \leq 0,05$) à $t = 3, 10$ et 20 minutes après le début d'action de la provocation allergénique.</p>
C-94-58 Début d'action et durée de l'action – Prurit et rougeur oculaires	<p>L'olopatadine à 0,1 % s'est montrée statistiquement supérieure au placebo dans la prévention du prurit et de la rougeur oculaires à 3 minutes du début d'action de la provocation. Cette différence par rapport au placebo a persisté pendant les 8 heures d'action de la provocation.</p> <p>Par rapport au placebo, l'olopatadine à 0,1 % a, à $t = 3, 10$ et 20 minutes après la provocation, produit une réduction moyenne du score de prurit oculaire (plage de 0 à 4) se chiffrant à respectivement -0,88, -1,19 et -1,07 point ($p \leq 0,05$), et une réduction du score de rougeur oculaire* (plage de 0 à 12) de -1,60, -1,69 et -1,38 point lorsqu'elle a été administrée à raison d'une goutte 27 minutes avant la provocation allergénique de la conjonctive.</p> <p>Lorsque l'olopatadine à 0,1 % a été instillée 8 heures avant la provocation allergénique de la conjonctive, le score de prurit oculaire (plage de 0 à 4) et le score de rougeur oculaire* (plage de 0 à 12) ont accusé respectivement une réduction moyenne de -0,37, -0,58 et -0,75, et de -0,13, -0,52 et -0,45 point par rapport au placebo ($p \leq 0,05$) à $t = 3, 10$ et 20 minutes après la provocation allergénique.</p>
C-94-39 Début d'action et durée de l'action – Prurit et rougeur oculaires	<p>L'olopatadine à 0,1 % s'est montrée statistiquement supérieure au placebo dans la prévention du prurit et de la rougeur oculaires à 3 minutes du début d'action de la provocation. Cette différence par rapport au placebo a persisté pendant les 8 heures d'action de la provocation.</p> <p>Par rapport au placebo, l'olopatadine à 0,1 % a, à $t = 3, 10$ et 20 minutes après la provocation, produit une réduction moyenne du score de prurit oculaire (plage de 0 à 4) se chiffrant à respectivement -1,25, -1,77 et -1,24 point ($p \leq 0,05$), et une réduction du score de rougeur oculaire* (plage de 0 à 12) de -2,18, -2,62 et -1,90 point lorsqu'elle a été administrée à raison d'une goutte 27 minutes avant la provocation allergénique de la conjonctive.</p> <p>Lorsque l'olopatadine à 0,1 % a été instillée 8 heures avant la provocation allergénique de la conjonctive, le score de prurit oculaire (plage de 0 à 4) et le score de rougeur oculaire* (plage de 0 à 12) ont accusé respectivement une réduction moyenne de -1,14, -1,29 et -1,06, et de -1,47, -1,23 et -0,87 point par rapport au placebo ($p \leq 0,05$) à $t = 3, 10$ et 20 minutes après le début d'action de la provocation allergénique.</p>

* Le score de rougeur oculaire correspond à la somme des scores intéressant la rougeur ciliaire (plage de 0 à 4), la rougeur de la conjonctive (plage de 0 à 4) et la rougeur épisclérale (plage de 0 à 4).

Dans les études cliniques bien contrôlées, la solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine a produit nettement moins de gêne oculaire (brûlure et piquûre) et a eu beaucoup moins d'effets sur la clarté visuelle qu'Acular[®] (solution ophtalmique stérile de kétorolac trométhamine à 0,5 %) et que Livostin^{MD} (suspension ophtalmique de chlorhydrate de lévocabastine à 0,05 %).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

L'olopatadine est un antiallergique dont l'action fait intervenir plusieurs mécanismes différents. Puissant antagoniste sélectif des récepteurs histaminergiques H₁ (10), l'olopatadine stabilise

également les mastocytes, inhibant ainsi la réaction d'hypersensibilité immédiate de type 1 *in vivo*. Des études *in vitro* ont montré la capacité de l'olopatadine à stabiliser les mastocytes de la conjonctive humaine et à inhiber la libération d'histamine en réponse à une stimulation immunologique. En outre, l'olopatadine inhibe la libération d'autres médiateurs de l'inflammation [c.-à-d. histamine, tryptase, prostaglandine D2 et TNF α (4, 9, 11, 12)] par les mastocytes, comme en témoignent des études *in vitro*. L'olopatadine est un antagoniste sélectif des récepteurs histaminergiques H1 *in vitro* et *in vivo*, comme le montrent sa capacité à inhiber la liaison de l'histamine et l'augmentation de la perméabilité vasculaire stimulée par l'histamine dans la conjonctive après une application topique oculaire (11). L'olopatadine inhibe également la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires par les cellules épithéliales de la conjonctive humaine (13). Ont également été signalées une diminution de la chimiotaxie des éosinophiles et une inhibition de leur activation (6, 8). L'olopatadine est dépourvue d'effets sur les récepteurs muscariniques de types 1 et 2, alpha-adrénergique, dopaminergique et sérotoninergique.

Pharmacodynamie humaine

Par comparaison avec le placebo, l'olopatadine, administrée par voie orale à raison de 5 mg *bid* (c.-à-d. toutes les 12 heures) pendant 2,5 jours à 102 sujets en bonne santé ou de 20 mg *bid* pendant 13,5 jours à 32 sujets en bonne santé, n'a pas eu d'effet observable sur la fréquence cardiaque, la conduction cardiaque (durée de l'espace PR et du complexe QRS), la repolarisation cardiaque (durée de l'intervalle QT) ou la morphologie de l'onde lors de deux études croisées à deux variables indépendantes contrôlées par placebo et menées à double insu [C-00-23 et C-02-54]. Aucune variation cliniquement pertinente ou statistiquement significative de l'intervalle QTcF moyen (formule de correction déterminée comme étant la plus appropriée pour les deux populations à l'étude) à l'état d'équilibre n'a été observée par rapport à la valeur initiale dans l'une ou l'autre étude. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans les deux études entre l'olopatadine et le placebo au terme d'une analyse catégorique de l'intervalle QTc (< 30 ms, 30 – 60 ms, > 60 ms), mais une analyse de la variation maximale de l'intervalle QTcF par rapport à la valeur initiale montre que la différence était plus marquée avec le placebo qu'avec l'olopatadine.

Pharmacocinétique humaine

L'exposition générale faisant suite à l'administration oculaire topique d'olopatadine chez l'homme est faible. En effet, dans deux études menées chez un total de 24 volontaires en bonne santé ayant reçu dans chaque œil la solution ophtalmique d'olopatadine à 0,15 % toutes les 12 heures pendant 2 semaines, les concentrations plasmatiques étaient généralement inférieures à la limite de détection de l'essai (< 0,5 ng/mL). Les échantillons dans lesquels l'olopatadine a pu être quantifiée ont généralement été prélevés dans les deux heures suivant l'administration du médicament et présentaient des taux allant de 0,5 à 1,3 ng/mL. Ces concentrations plasmatiques sont plus 300 fois inférieures à celles faisant suite à l'administration, bien tolérée, de doses orales multiples de 20 mg. Dans les études où elle a été administrée par voie orale, l'olopatadine s'est révélée être bien absorbée. La demi-vie plasmatique était de 7 – 14 heures et le produit a été éliminé principalement par les reins. Environ 60 % à 70 % de la dose a été récupérée dans l'urine sous forme de composé parent. Deux métabolites, les dérivés monodesméthyle et *N*-oxyde, ont été décelés en faibles concentrations dans l'urine.

MICROBIOLOGIE

Sans objet.

TOXICOLOGIE

La toxicité aiguë du chlorhydrate d'olopatadine a été évaluée chez la souris, le rat et le chien. Respectivement supérieure à 1150 mg/kg et à 3870 mg/kg chez la souris et le rat, la DL₅₀ orale du chlorhydrate d'olopatadine montre que ce composé ne risque pas de produire d'intoxication aiguë chez ces espèces animales.

Les études menées chez le rat et le chien sur la toxicité orale chronique et subchronique montrent que les organes cibles du chlorhydrate d'olopatadine sont le foie et les reins. Chez le rat, l'administration chronique de chlorhydrate d'olopatadine n'a pas affecté les paramètres ophtalmologiques et hématologiques. Non plus que la chimie du sanguin et le poids des organes, les paramètres ophtalmologiques et hématologiques n'ont pas été affectés par le chlorhydrate d'olopatadine lors des études sur l'administration chronique menées chez le chien.

Aucun signe de pharmacotoxicité n'a été observé lors d'une étude d'une durée d'un mois au cours de laquelle des lapins blancs de Nouvelle-Zélande ont reçu, par application oculaire topique, des doses de chlorhydrate d'olopatadine à 0,1 % quatre fois par jour ou à 0,2 % quatre fois et six fois par jour. L'examen par lampe à fente, l'évaluation indirecte de l'œil et la pachymétrie n'ont révélé aucun effet lié au traitement. Les données de pathologie clinique et l'histopathologie n'ont révélé aucun signe particulier.

Des études sur l'administration oculaire topique chronique du chlorhydrate d'olopatadine ont été menées chez le lapin et le singe. L'administration de chlorhydrate d'olopatadine à 0,1 %, 0,5 % ou 1,0 % à raison de 4 applications par jour n'a entraîné aucun signe de pharmacotoxicité chez le lapin blanc de Nouvelle-Zélande. L'examen par lampe à fente, l'évaluation indirecte de l'œil et la pachymétrie n'ont révélé aucun effet lié au traitement. Les données de pathologie clinique et l'histopathologie n'ont révélé aucun signe particulier. Des résultats semblables ont été obtenus chez le macaque de Buffon après 6 mois d'administration oculaire topique de chlorhydrate d'olopatadine à 0,1 %, 0,2 % ou 0,5 % à raison de 4 applications par jour également.

Antigénicité : Le chlorhydrate d'olopatadine a présenté un faible potentiel d'antigénicité lors de tests menés chez la souris et le cobaye, ou lors d'un test d'hémagglutination passive *in vitro*.

RÉFÉRENCES

1. Abelson MB, Schaefer K. Conjunctivitis of allergic origin: Immunologic mechanisms and current approaches to therapy. *Surv Ophthalmol* 38:115-132, 1993.
2. Allansmith MR, Ross R. Ocular allergy. *Clinical Allergy* 18:1-13, 1988.
3. Allansmith MR, Ross R. Ocular allergy and mast cell stabilizers. *Survey of Ophthalmology* 30:226-244, 1986.
4. Cook EB, Stahl JL, Barney NP, Graziano FM. Olopatadine inhibits TNF α release from human conjunctival mast cells. *Ann Allergy Asthma Immunol* 84:504-508, 2000.
5. Friedlander MH. Conjunctival provocative tests: a model of human ocular allergy. *Trans Am Ophthalmologic Soc.* 577-97, 1989.
6. Ikemura T, Manabe H, Sasaki Y, Ishu H, Onuma K, Miki I, Kase H, Sato S, Kitamura S, Ohmori K. KW-4679, an antiallergic drug, inhibits the production of inflammatory lipids in human polymorphonuclear leukocytes and guinea pig eosinophils. *Int Arch Allergy Immunol* 110:57-63, 1996.
7. Leonardi A, Abelson MB. Double-masked, randomized, placebo-controlled clinical study of the mast cell-stabilizing effects of treatment with olopatadine in the conjunctival allergen challenge model in humans. *Clin Ther* 25:2539-52, 2003.
8. Ohmori K, Ishii H, Sasaki Y, Ikemura T, Manabe H, Kitamura S. Effects of KW-4679, a new orally active antiallergic drug, on antigen induces bronchial hyperresponsiveness, airway inflammation and immediate and late asthmatic responses in guinea pigs. *Int Arch Allergy Immunol* 110:64-72, 1996.
9. Sharif NA, Xu SX, Miller ST, Gamache DA, Yanni JM. Characterization of the ocular antiallergic and antihistaminic effects of olopatadine (AL-4943A), a novel drug for treating ocular allergic diseases. *JPET* 278:1252-1261, 1996.
10. Sharif NA, Xu SX, Yanni JM. Olopatadine (AL-4943A): Ligand binding and functional studies on a novel, long acting H₁-selective histamine antagonist and antiallergic agent for use in allergic conjunctivitis. *J Ocular Pharmacol* 12:401-407, 1996.
11. Weimer LK, Gamache DA, Yanni JM. Histamine-stimulated cytokine secretion from human conjunctival epithelial cells: Inhibition by histamine H₁ antagonists. *Int Arch Allergy Immunol* 115:288-293, 1998.
12. Yanni JM, Stephens DJ, Miller ST, Weimer LK, Graff G, Parnell D, Lang LS, Spellman JM, Brady MT, Gamache DA. The *in vitro* and *in vivo* ocular pharmacology of olopatadine (AL-4943A), an effective anti-allergic/ antihistaminic agent. *J Ocular Pharmacol Ther* 12:389-400, 1996.

13. Yanni JM, Miller ST, Gamache DA, Spellman JM, Xu SX, Sharif NA. Comparative effects of topical anti-allergy drugs on human conjunctival mast cells. *Ann Allergy Asthma Immunol* 79:541-545, 1997.
14. Yanni JM, Weimer LK, Sharif NA, Xu SX, Gamache DA, Spellman JM. Inhibition of histamine-induced human conjunctival epithelial cell responses by ocular allergy drugs. *Arch Ophthalmol* 117:643-647, 1999.
15. Monographie de Patanol[®], Alcon Canada Inc., Mississauga, Ontario, Canada. Date de rédaction : 9 septembre 1997, Date de révision : 21 novembre 2006.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrTEVA-OLOPATADINE Solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine Stérile

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de TEVA-OLOPATADINE et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de TEVA-OLOPATADINE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

La solution TEVA-OLOPATADINE est utilisée pour la prévention et le traitement des signes et symptômes de la conjonctivite allergique.

Conjonctivite allergique : certaines substances (allergènes) comme les pollens, la poussière de maison ou le pelage des animaux, peuvent causer des réactions allergiques qui se traduisent par des démangeaisons, de la rougeur et une enflure de la surface de l'œil.

Les effets de ce médicament :

La solution TEVA-OLOPATADINE est un médicament destiné au traitement et à la maîtrise des affections allergiques de l'œil. Elle agit de deux manières différentes, en réduisant et en maîtrisant l'intensité de la réaction d'allergie.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

La solution TEVA-OLOPATADINE ne doit pas être utilisée en cas d'allergie (*hypersensibilité*) au chlorhydrate d'olopatadine ou à l'un ou l'autre des ingrédients listés ci-dessous. Si vous avez des allergies, faites-le savoir à votre médecin.

L'ingrédient médicamenteux est :

Le chlorhydrate d'olopatadine

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Chlorure de benzalkonium, chlorure de sodium, eau pour injection et phosphate de sodium dibasique. On ajoute parfois de l'acide chlorhydrique ou de l'hydroxyde de sodium à la solution pour maintenir son pH à un niveau équilibré.

Les formes pharmaceutiques sont :

Sous forme de liquide stérile clair (solution), la solution TEVA-OLOPATADINE est offerte en flacons de plastique de 5 mL munis d'un bouchon à vis.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Ce médicament ne doit pas être pris par la bouche.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser la solution TEVA-OLOPATADINE si :

- vous êtes allergique à la solution TEVA-OLOPATADINE, à l'un des ingrédients qu'elle renferme ou aux constituants du contenant.

La solution TEVA-OLOPATADINE ne doit pas être utilisée chez les enfants de moins de 3 ans.

Port de lentilles cornéennes

N'instillez pas les gouttes dans les yeux pendant que vous portez des lentilles cornéennes. Avant de remettre vos lentilles, attendez au moins dix minutes après avoir instillé les gouttes. La solution TEVA-OLOPATADINE contient un agent de conservation (chlorure de benzalkonium) qui peut affecter les lentilles cornéennes souples.

Grossesse ou allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous pourriez l'être, consultez votre médecin avant d'utiliser la solution TEVA-OLOPATADINE. Si vous allaitez, n'utilisez pas la solution TEVA-OLOPATADINE, car elle pourrait se retrouver dans le lait maternel.

Conduite automobile et utilisation de machines

Il se peut que votre vue soit momentanément brouillée après l'instillation de la solution TEVA-OLOPATADINE. Ne prenez pas le volant et n'utilisez pas de machines tant que votre vue n'est pas redevenue nette.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Avertissez votre médecin si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments, même s'il s'agit de produits en vente libre.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

La dose recommandée est d'une ou deux gouttes deux fois par jour dans chaque œil affecté.

Mode d'emploi :

- Placez le flacon de solution TEVA-OLOPATADINE et un miroir (au besoin) à portée de la main.
- Lavez-vous les mains.
- Dévissez le bouchon du flacon en prenant soin de ne pas toucher l'embout compte-gouttes.
- Tenez le flacon entre le pouce et le majeur, compte-gouttes pointant vers le bas.
- Renversez la tête vers arrière et fixez le plafond. Abaissez votre paupière inférieure avec un doigt propre, de manière à former entre la paupière et l'œil une « poche » dans laquelle la goutte sera instillée.

6. Approchez l'embout compte-gouttes du flacon près de l'œil. Servez-vous du miroir au besoin.
7. Avec l'index, appuyez doucement sur le fond du flacon afin de faire tomber une goutte à la fois. Prenez garde que le compte-gouttes ne touche l'œil, la paupière, les zones avoisinantes ou toute autre surface, sans quoi le restant de la solution pourrait être contaminé. Ne comprimez pas le flacon entre vos doigts, car il est conçu pour qu'une simple pression sur le fond suffise à libérer une goutte.
8. Au besoin, répétez ces étapes pour traiter l'autre œil.
9. Refermez le flacon hermétiquement dès que vous en avez terminé.

Surdosage :

Si vous vous êtes instillé trop de gouttes, rincez-vous les yeux à fond à l'eau tiède. Attendez l'heure de la dose suivante pour en instiller de nouveau. En cas de surdosage, communiquez avec votre médecin, avec le service des urgences d'un hôpital, ou encore avec le centre antipoison de votre région.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié de prendre le médicament, instillez une goutte de solution TEVA-OLOPATADINE dès que vous vous rendez compte de votre oubli, puis reprenez le traitement selon votre horaire habituel. Ne doublez pas la dose pour vous rattraper.

Si vous utilisez d'autres gouttes oculaires, attendez au moins cinq à dix minutes entre l'application de la solution TEVA-OLOPATADINE et l'application des autres gouttes.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

La solution TEVA-OLOPATADINE peut avoir des effets secondaires chez un petit nombre de personnes. Ces effets peuvent être désagréables, mais la plupart disparaissent rapidement.

À moins que les effets ne soient graves, vous pourrez habituellement continuer à utiliser les gouttes. Si vous avez des préoccupations à ce sujet, parlez-en à un médecin ou à un pharmacien.

L'effet secondaire le plus fréquent est une gêne oculaire, par exemple une sensation de brûlure, de piquûre ou de sécheresse, une enflure de la surface oculaire, une sensibilité à la lumière ou des maux de tête. Ces effets ont été signalés par moins d'une (1) personne sur 100.

Si vous éprouvez un autre effet secondaire qu'une sensation désagréable, informez-en votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez ce médicament entre 4 °C et 30 °C à l'abri de la lumière directe du soleil. Jetez le contenant une fois le traitement terminé.

Gardez hors de la portée des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne au www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada au www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez vous procurer ce document ainsi que la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Teva Canada Limitée, au :

1-800-268-4127, poste 1255005 (anglais)
1-877-777-9117 (français)
ou en écrivant à : druginfo@tevacanada.com

Ce feuillet de renseignements a été rédigé par :

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9

Dernière révision : 17 janvier 2013