

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr SANDOZ OLOPATADINE

Solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine
à 0,1 % p/v (comme olopatadine)

Agent anti-allergique

Sandoz Canada Inc.
145 Jules Léger
Boucherville (QC)
Canada J4B 7K8

Date de rédaction : 3 juillet 2018

Numéro de contrôle : 216175

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	3
EFFETS INDÉSIRABLES	5
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	6
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	6
SURDOSAGE.....	6
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	6
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	8
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	Erreur ! Signet non défini.
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	8
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	9
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	9
ESSAIS CLINIQUES	10
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	12
TOXICOLOGIE	13
RÉFÉRENCES	14
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEURS	16

Pr SANDOZ OLOPATADINE

Solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique / concentration	Ingrédients non médicinaux pertinents du point de vue clinique
Ophthmique topique	Solution ophtalmique olopatadine à 0,1 % p/v (comme chlorhydrate d'olopatadine)	Agent de conservation : chlorure de benzalkonium Ingrédients non médicinaux : acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH), chlorure de sodium, eau purifiée, phosphate dibasique de sodium.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Sandoz Olopatadine (chlorhydrate d'olopatadine solution ophtalmique) 0.1% est indiquée pour le traitement de la conjonctivite allergique.

Personnes âgées : Globalement, aucune différence d'innocuité n'a été observée entre les personnes âgées et les autres adultes.

Enfants (3 à 16 ans) : On a montré que la solution ophtalmique olopatadine, administrée trois fois par jour pendant six semaines, était sûre et bien tolérée chez les enfants de 3 ans et plus.

CONTRE-INDICATIONS

Patients hypersensibles à ce médicament, à tout ingrédient de la formulation ou à tout composant du contenant. Pour une liste complète, reportez-vous à la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET PRÉSENTATION ci-après.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Pour usage topique oculaire uniquement. Ne pas injecter ni prendre par voie orale.

Comme c'est le cas pour toute solution ophtalmique, afin d'éviter de contaminer l'extrémité du compte-gouttes et la solution, veuillez à ne pas toucher les paupières ni les zones avoisinantes avec l'extrémité du compte-gouttes. Refermer hermétiquement la bouteille après l'usage.

Les patients doivent être avisés de ne pas porter de lentilles cornéennes si leurs yeux sont rouges.

La solution Sandoz Olopatadine contient du chlorure de benzalkonium, un agent de conservation qui peut irriter les yeux et qui altère la couleur des lentilles cornéennes souples. La solution ne doit pas entrer en contact avec les lentilles souples. On doit avertir les patients de retirer leurs lentilles avant d'instiller la solution Sandoz Olopatadine, et d'attendre au moins 15 minutes avant de les remettre.

Les patients qui utilisent d'autres gouttes ophtalmiques doivent les instiller au moins 5 minutes avant ou après l'administration de la solution Sandoz Olopatadine. Les onguents ophtalmiques doivent être appliqués en dernier.

Conduite et utilisation de machines

L'olopatadine est un antihistaminique non sédatif. Après l'instillation de la solution Sandoz Olopatadine, la vue peut être temporairement altérée ou floue, ce qui risque de nuire à la capacité de conduire ou d'utiliser des machines. Le cas échéant, le patient doit attendre que sa vue soit redevenue nette avant d'entreprendre de telles activités.

Carcinogénèse et mutagénèse

Veillez vous reporter aux données sur les animaux dans la section TOXICOLOGIE.

Fonction sexuelle/reproduction

Aucune étude n'a été menée pour évaluer l'effet de l'administration topique oculaire d'olopatadine sur la fertilité humaine. L'administration d'olopatadine à des mâles et des femelles de rat à des doses orales atteignant 62,500 fois la dose oculaire maximum recommandée chez l'humain s'est traduite par une légère diminution de l'indice de fertilité et par une réduction du taux d'implantation. On n'a observé aucun effet sur la fonction de reproduction à des doses atteignant 7800 fois la dose oculaire maximum recommandée chez l'humain.

Populations particulières

Femmes enceintes : Aucune étude adéquate et rigoureusement contrôlée n'a été effectuée chez la femme enceinte. Lors d'études menées sur des animaux, l'administration d'olopatadine par voie générale s'est révélée toxique pour la reproduction, mais à un degré d'exposition jugé suffisamment supérieur à celui qu'on observait chez l'humain à la dose maximale. L'olopatadine n'a montré de tératogénicité ni chez le rat ni chez le lapin à des doses orales supérieures à 90,000 et à 60,000 fois, respectivement, la dose oculaire maximum recommandée chez l'humain. Les études chez l'animal ne permettant pas toujours de prévoir la réponse chez l'humain, ce médicament ne doit être utilisé chez la femme enceinte que si l'avantage potentiel pour la femme justifie le risque pour l'embryon ou le fœtus.

Femmes qui allaitent : On a trouvé de l'olopatadine dans le lait de rates après une administration orale. Les petits des rates ayant reçu par voie orale une dose d'olopatadine supérieure à 625 fois la dose oculaire maximum recommandée chez l'humain présentaient un gain de poids corporel moindre durant la période d'allaitement (effet non observé à une dose 312 fois la dose oculaire maximum recommandée chez l'humain). On ignore si l'absorption d'olopatadine dans la circulation générale à la suite de l'administration topique de solution dans l'œil serait suffisante pour donner une quantité décelable de produit dans le lait maternel. Néanmoins, il convient d'être prudent en administrant la solution d'olopatadine à une femme qui allaite.

Gériatrie : Globalement, aucune différence d'innocuité n'a été observée entre les personnes âgées et les autres adultes.

Pédiatrie (3 à 16 ans) : L'innocuité et l'efficacité de la solution Sandoz Olopatadine ont été établies chez les enfants âgés de 3 à 16 ans.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Lors des études cliniques de la solution ophtalmique chlorhydrate d'olopatadine, les effets indésirables, oculaires et non oculaires, liés au traitement avaient une incidence inférieure à 1 %.

Effets indésirables lors des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très précises, les taux d'effets indésirables observés durant ces études ne correspondent pas nécessairement à ce qu'on observe en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés lors d'études cliniques portant sur d'autres médicaments. Les données d'effets indésirables observés durant les études cliniques sont utiles pour identifier les événements indésirables reliés au médicament et en déterminer les taux approximatifs.

Effets indésirables moins fréquents lors des études cliniques

Effets oculaires : inconfort oculaire (incluant une légère sensation passagère de brûlure ou de piquûre et une sensation de corps étranger), prurit oculaire, hyperémie oculaire, kératite superficielle, œdème des paupières, sécheresse oculaire, sécheresse des paupières, spasme des paupières, photophobie.

Effets non oculaires : asthénie, maux de tête, dysgueusie.

Réactions indésirables après commercialisation

Quelque 30,5 millions d'unités de solution 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 était de 0,004 %; pour les réactions individuelles, le taux de déclaration n'était en aucun cas supérieur à 0,0007 %.

Il n'y a eu aucune nouvelle observation majeure ayant un impact sur le profil d'innocuité globale de la solution de chlorhydrate d'olopatadine.

Les réactions indésirables médicamenteuses suivantes, non signalées lors des études cliniques sur la solution Sandoz Olopatadine énoncées plus haut, ont été recensées après la commercialisation du produit : étourdissements, douleur oculaire, écoulement oculaire, formation de croûtes au bord des paupières, vision floue, kératite ponctuée, kératite, érythème palpébral, sécheresse nasale, sécheresse buccale, dermatite de contact, fatigue, hypersensibilité, larmoiement accru et nausées.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune étude clinique d'interaction n'a été menée avec la solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine. Les études *in vitro* ont montré que l'olopatadine n'inhibait pas les réactions métaboliques faisant intervenir les isoenzymes 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4 du cytochrome P-450. L'olopatadine est modérément liée aux protéines plasmatiques (55 % environ). Ces résultats indiquent que l'olopatadine n'est pas susceptible de produire des interactions avec d'autres médicaments administrés en même temps. Étant donné la faible exposition générale au médicament après une administration oculaire topique, il est peu probable que la solution de chlorhydrate d'olopatadine interfère avec des tests cutanés d'hypersensibilité immédiate.

Aucune interaction avec d'autres médicaments, avec des aliments, avec des herbes médicinales ou avec des tests de laboratoire n'a été décelée.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Dose recommandée et ajustement de la posologie

La dose recommandée est d'une à deux gouttes dans l'œil affecté deux fois par jour. Aucun ajustement de dose 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 revenir au traitement régulier. Ne pas doubler la dose pour compenser un oubli.

SURDOSAGE

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

En cas de surdosage topique, on peut rincer l'œil (les yeux) abondamment à l'eau tiède.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'olopatadine, un analogue structurel de la doxépine, est un anti-allergique non stéroïdien, non sédatif, efficace en application topique, dont les effets font intervenir plusieurs mécanismes d'action distincts. L'olopatadine est un stabilisant mastocytaire et un antagoniste puissant et sélectif des récepteurs H₁ de l'histamine (9, 11), inhibant la réaction d'hypersensibilité immédiate de type 1 *in vivo* (12). Elle inhibe la libération des médiateurs inflammatoires par les mastocytes [c.-à-d., l'histamine, la tryptase, la prostaglandine D₂ et le facteur TNF α (4, 9, 11, 12)], tel que démontré par les études *in vitro* et confirmé chez les patients (7). C'est aussi un inhibiteur de la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires par les cellules épithéliales de la conjonctive humaine (13).

Pharmacodynamique

Effets sur la repolarisation cardiaque (QTc) :

Lors de deux études croisées avec inversion de traitement, randomisées et contrôlées par placebo de la repolarisation cardiaque, on n'a observé aucun signe d'allongement de l'intervalle QT par rapport au placebo après l'administration de doses orales de 5 mg deux fois par jour pendant 2,5 jours chez 102 volontaires en bonne santé ni après l'administration de doses orales de 20 mg deux fois par jour pendant 13,5 jours chez 32 volontaires en bonne santé. En outre, on n'a observé aucun signe d'allongement de l'espace QT par rapport au placebo chez 429 patients présentant une rhinite allergique apériodique auxquels on a administré par pulvérisations nasales 665 microgrammes de chlorhydrate d'olopatadine deux fois par jour pendant un maximum de 1 an.

Pharmacocinétique

On a montré que l'exposition générale à l'olopatadine était faible chez l'humain après une administration oculaire topique. Lors de deux études, on a instillé dans les yeux de volontaires normaux (24 sujets au total) une solution ophtalmique d'olopatadine à 0,15% toutes les 12 heures pendant 2 semaines. Les concentrations plasmatiques chez ces sujets étaient généralement inférieures à la valeur limite mesurable (< 0,5 ng/mL). La demi-vie plasmatique était de 7 à 14 heures et l'élimination avait lieu surtout par voie rénale. Quelque 60 à 70% de la dose était récupérée dans l'urine sans changement.

Populations et affections particulières

Enfants : On a montré que la solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine administrée trois fois par jour pendant six semaines était sûre et bien tolérée chez les sujets de 3 ans et plus.

Personnes âgées : Globalement, aucune différence d'innocuité n'a été observée entre les personnes âgées et les autres adultes.

Sexe : Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été menée sur l'effet du sexe.

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

Insuffisance hépatique : Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été menée sur l'effet de l'insuffisance hépatique. Étant donné que le métabolisme de l'olopatadine a lieu suivant une voie d'élimination mineure, aucun ajustement de posologie de la solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine à 0,1 % n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale : Les C_{max} plasmatiques moyennes d'olopatadine après une bouffée intranasale unique de chlorhydrate d'olopatadine en aérosol à 0,6 % (665 mcg/bouffée) n'étaient pas notablement différentes chez les patients en bonne santé (18,1 ng/mL) et les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (entre 15,5 et 21,6 ng/mL). L'ASC plasmatique était 2,5 fois plus grande chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min/1,73 m²). Les concentrations plasmatiques maximum d'olopatadine attendues en régime permanent chez les patients insuffisants rénaux après l'administration de solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine à 0,1 % sont au moins 10 fois inférieures à celles observées après l'administration nasale d'olopatadine en aérosol à 0,6 % et environ 300 fois plus faibles que celles observées après l'administration sécuritaire et bien tolérée de doses orales de 20 mg pendant 13,5 jours. Ces résultats indiquent qu'aucun ajustement posologique de la solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine à 0,1 % n'est nécessaire chez les patients présentant une

insuffisance rénale

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver entre 4° C et 30° C. Jeter le contenant à la fin du traitement. Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

La solution ophtalmique Sandoz Olopatadine (chlorhydrate d'olopatadine) est présentée en distributeurs compte-gouttes plastique DROP-TAINER^{MD} contenant 5 mL.

Un mL de solution Sandoz Olopatadine contient : **Ingrédient médicamenteux** : 1,11 mg de chlorhydrate d'olopatadine, équivalent à 1 mg d'olopatadine. **Agent de conservation** : chlorure de benzalkonium 0,01%. **Ingrédients non médicamenteux** : acide chlorhydrique/hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH); chlorure de sodium; eau purifiée; phosphate dibasique de sodium.

La solution Sandoz Olopatadine a un pH voisin de 7 et une osmolalité approximative de 300 mOsm/kg.

La protection est assurée par un dispositif de fermeture à jupe immobilisée par le revêtement de la bouteille qui se déchire à l'ouverture. Si, après avoir ôté le bouchon, la bague d'inviolabilité est détachée, l'enlever avant d'utiliser le produit.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Chlorhydrate d'olopatadine

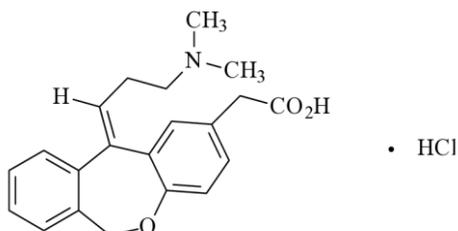
Nom chimique :

(1) Acide dibenz[*b,e*] oxépine-2-acétique, 11-[3-(diméthylamino) propylidène]-6,11-dihydro-, chlorhydrate, (*Z*)-

(2) Chlorhydrate de l'acide (*Z*)-11-[3-(diméthylamino) propylidène]-6-11-dihydrodibenzo[*b,e*]-oxépine-2-acétique

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{21}H_{23}NO_3 \cdot HCl$; 373,88

Formule développée :



Description : Poudre cristalline blanche.

Solubilité : Modérément soluble dans le méthanol et dans l'eau.
Insoluble dans le chloroforme.

pH (solution aqueuse 1%) : 2,5

ESSAIS CLINIQUES

Aspect démographique de l'étude et organisation de l'essai

Tableau 1 : Résumé de la conception des études cliniques et des données démographiques des patients

N° de l'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n=nombre)	Âge moyen (Plage)	Sexe
C-94-10	Étude randomisée, à double insu, contrôlée par placebo, à groupes parallèles	Placebo, 0,01 %, 0,05 %, 0,1 % et 0,15 %; une goutte ophtalmique 27 min., 6 h et 8 h avant la provocation allergénique, 5 semaines	98	37 ans (18 à 64 ans)	49 H 49 F
C-94-58	Étude randomisée, à triple insu, contrôlée par placebo, de comparaison avec l'autre œil	Placebo, 0,05 % et 0,1 %; administration oculaire topique; 4 semaines	60	46 ans (18 à 72 ans)	29 H 31 F
C-94-39	Étude randomisée, à triple insu, contrôlée par placebo, de comparaison avec l'autre œil	Placebo, 0,05 % et 0,1 %; administration oculaire topique; 4 semaines	120	39 ans (18 à 80 ans)	40 H 80 F

Résultats des études

Tableau 2 : Résultats des études cliniques

Paramètres primaires	Valeur associée et signification statistique d'un contrôle placebo ou actif
C-94-10 Début d'action et durée d'action - démangeaisons et rougeur	<p>La comparaison entre les quatre (4) concentrations d'olopatadine a révélé une relation non linéaire entre les doses. Les quatre concentrations étaient statistiquement significatives en comparaison du placebo, mais les résultats ont montré que la concentration de 0,1 % d'olopatadine était très efficace pour réduire les démangeaisons et la rougeur oculaires.</p> <p>À 3, 10 et 20 minutes, l'utilisation de l'olopatadine à 0,1 % s'accompagnait de réductions moyennes du score de démangeaisons oculaires (entre 0 et 4) de -1,72, -1,68 et -1,28 point par rapport au placebo ($P \leq 0,05$) et de réductions du score de rougeur oculaire* (entre 0 et 12) de -2,72, -3,48 et -2,78 points par rapport au placebo ($P \leq 0,05$) lorsque l'instillation avait lieu 27 minutes avant la provocation allergénique de la conjonctive.</p> <p>L'olopatadine à 0,1 % s'accompagnait d'une durée d'action de 6 heures lorsqu'elle était instillée 6 heures avant la provocation allergénique de la conjonctive. Les résultats montrent une diminution du score moyen de démangeaisons oculaires (entre 0 et 4) de -1,46, -1,70 et -1,07 point par rapport au placebo ($P \leq 0,05$) à 3, 10 et 20 minutes après la provocation allergénique. De même, on notait pour le score de rougeur oculaire* (entre 0 et 12) une diminution moyenne de -1,52, -1,76 et -1,33 point par rapport au placebo ($P \leq 0,05$) à 3, 10 et 20 minutes après la provocation allergénique.</p> <p>Instillée 8 heures avant la provocation allergénique de la conjonctive, l'olopatadine à 0,1 % montre une réduction moyenne de score de démangeaisons oculaires (entre 0 et 4) de -1,48, -1,62 et -0,92 point par rapport au placebo ($P \leq 0,05$) à 3, 10 et 20 minutes après le début d'action. De même, on notait pour le score de rougeur oculaire* (entre 0 et 12) une</p>

Paramètres primaires	Valeur associée et signification statistique d'un contrôle placebo ou actif
	diminution moyenne de -1,58, -1,78 et -1,42 point par rapport au placebo ($P \leq 0,05$) à 3, 10 et 20 minutes après la provocation (début d'action).
C-94-58 Début d'action et durée d'action - démangeaisons et rougeur.	<p>L'olopatadine à 0,1 % était statistiquement supérieure au placebo pour prévenir les démangeaisons et la rougeur oculaires lors de la provocation de début d'action à 3 minutes. La différence par rapport au placebo persistait lors de la provocation de durée d'action à 8 heures.</p> <p>À 3, 10 et 20 minutes après la provocation, l'olopatadine à 0,1 % s'accompagnait de réductions moyennes du score de démangeaisons oculaires (entre 0 et 4) de -0,88, -1,19 et -1,07 point par rapport au placebo ($P \leq 0,05$) et de réductions du score de rougeur oculaire* (entre 0 et 12) de -1,60, -1,69 et -1,38 point par rapport au placebo ($P \leq 0,05$) lorsque l'instillation d'une goutte avait lieu 27 minutes avant la provocation allergénique de la conjonctive.</p> <p>Instillée 8 heures avant la provocation allergénique de la conjonctive, l'olopatadine à 0,1% s'accompagnait d'une réduction moyenne du score de démangeaisons oculaires (entre 0 et 4) de -0,37, -0,58 et de -0,75 point par rapport au placebo ($P \leq 0,05$) à 3, 10 et 20 minutes après la provocation allergénique. De même, on notait pour le score de rougeur oculaire* (entre 0 et 12) une diminution moyenne de -0,13, -0,52 et -0,45 point par rapport au placebo à 3, 10 et 20 minutes après la provocation allergénique de la conjonctive.</p>
C-94-39 Début d'action et durée d'action - démangeaisons et rougeur.	<p>L'olopatadine à 0,1 % était statistiquement supérieure au placebo pour prévenir les démangeaisons et la rougeur oculaires lors de la provocation de début d'action à 3 minutes. La différence par rapport au placebo persistait lors de la provocation de durée d'action à 8 heures.</p> <p>À 3, 10 et 20 minutes après la provocation, l'olopatadine à 0,1 % s'accompagnait de réductions moyennes du score de démangeaisons oculaires (entre 0 et 4) de -1,25, -1,77 et -1,24 point par rapport au placebo ($P \leq 0,05$) et de réductions du score de rougeur oculaire* (entre 0 et 12) de -2,18, -2,62 et -1,90 points par rapport au placebo ($P \leq 0,05$) lorsque l'instillation d'une goutte avait lieu 27 minutes avant la provocation allergénique de la conjonctive.</p> <p>Instillée 8 heures avant la provocation allergénique de la conjonctive, l'olopatadine à 0,1% s'accompagnait d'une réduction moyenne du score de démangeaisons oculaires (entre 0 et 4) de -1,14, -1,29 et -1,06 point par rapport au placebo ($P \leq 0,05$) à 3, 10 et 20 minutes après la provocation allergénique. De même, on notait pour le score de rougeur oculaire* (entre 0 et 12) une diminution moyenne de -1,47, -1,23 et -0,87 point par rapport au placebo ($P \leq 0,05$) à 3, 10 et 20 minutes après la provocation allergénique de la conjonctive.</p>

* La rougeur oculaire est calculée comme la somme des scores de rougeur ciliaire (entre 0 et 4), de rougeur conjonctivale (entre 0 et 4) et de rougeur épisclérale (entre 0 et 4).

Lors d'études cliniques bien contrôlées, la solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine a produit significativement moins de sensations oculaires désagréables (sensations de brûlure et de piqure) que la solution ophtalmique stérile Acular^{MD} 0,5 % (trométhamine de kétorolac) et que Livostin^{MC} 0,05% (suspension ophtalmique de chlorhydrate de lévocabastine). La solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine avait aussi notablement moins d'effets sur la clarté de la vision par rapport à la solution ophtalmique stérile Acular^{MD} 0,5 % (trométhamine de kétorolac) et à Livostin^{MC} 0,05% (suspension ophtalmique de chlorhydrate de lévocabastine).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

L'olopatadine est un anti-allergique dont les effets font intervenir plusieurs mécanismes d'action distincts. L'olopatadine est un stabilisant mastocytaire et un antagoniste puissant et sélectif des récepteurs H₁ de l'histamine (10), inhibant la réaction d'hypersensibilité immédiate de type 1 *in vivo*. Les études *in vitro* ont démontré sa capacité à stabiliser les mastocytes de conjonctive humaine et à inhiber la libération de l'histamine immunologiquement stimulée. En outre, selon des études *in vitro*, l'olopatadine inhibe la libération d'autres médiateurs d'inflammation par les mastocytes [c.-à-d., histamine, tryptase, prostaglandine D₂ et TNF α (4, 9, 11, 12)]. L'olopatadine est un antagoniste sélectif des récepteurs H₁ de l'histamine, *in vitro* et *in vivo*, ce que démontre son aptitude à inhiber la fixation de l'histamine et la perméabilité vasculaire stimulée par l'histamine dans la conjonctive après son administration topique dans l'œil (11). L'olopatadine est aussi un inhibiteur de la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires par les cellules épithéliales de la conjonctive humaine (13). On a aussi signalé une diminution du chimiotactisme et une inhibition de l'activation des éosinophiles (6,8). L'olopatadine est sans effet sur les récepteurs alpha-adrénergiques et muscariniques type 1 et 2, non plus que sur les récepteurs de la dopamine et de la sérotonine.

Pharmacodynamique humaine

On n'a observé aucun effet sur la fréquence cardiaque, sur la conduction cardiaque (intervalles PR et QRS), sur la repolarisation cardiaque (durée de QT) ni sur la morphologie de l'onde par rapport au placebo lors de 2 études croisées avec inversion de traitement, à double insu, contrôlées par placebo, portant sur 102 sujets recevant des doses orales de 5 mg d'olopatadine aux 12 heures pendant 2,5 jours et sur 32 sujets recevant des doses orales de 20 mg deux fois par jour pendant 13,5 jours [C-00-23 et C-02-54]. Dans aucune de ces études, on n'a noté de changement cliniquement ou statistiquement significatif de l'intervalle QTcF moyen (considéré comme la formule de correction cardiaque la plus appropriée pour les deux populations de l'étude) à l'état permanent par rapport à la base. Une analyse catégorique de QTc (< 30 ms, entre 30 ms et 60 ms ou > 60 ms) n'a montré aucune différence statistiquement significative entre l'olopatadine et le placebo dans les deux études. Une analyse de variation maximum du QTcF par rapport à la base a révélé que la différence était plus élevée pour le placebo que pour l'olopatadine.

Pharmacocinétique humaine

Après administration oculaire topique chez l'humain, l'exposition générale à l'olopatadine est faible. Lors de deux études, on a instillé dans les yeux de volontaires normaux (24 sujets au total) une solution ophtalmique à 0,15% d'olopatadine toutes les 12 heures pendant 2 semaines. Les concentrations plasmatiques chez ces sujets étaient généralement inférieures à la valeur limite mesurable (<0,5 ng/mL), sauf lorsque les échantillons avaient été prélevés moins de deux heures après l'administration de la solution. Les concentrations plasmatiques d'olopatadine obtenues étaient alors comprises entre 0,5 et 1,3 ng/mL. Ces concentrations sont plus de 300 fois inférieures à celles mesurées lors de schémas d'administration de doses orales multiples (20 mg) bien tolérées. L'olopatadine était bien absorbée lors des études d'administration par voie orale. La demi-vie plasmatique était de 7 à 14 heures et l'élimination avait lieu surtout par voie rénale. Quelque 60 à 70% de la dose était récupérée dans l'urine sans changement. On a décelé dans l'urine de faibles concentrations de deux métabolites, le composé mono-déméthylé et le N-oxyde.

TOXICOLOGIE

On a étudié la toxicité aiguë du chlorhydrate d'olopatadine chez la souris, le rat et le chien. Chez la souris et le rat, on a constaté que le chlorhydrate d'olopatadine ne constituait pas un danger de toxicité aiguë étant donné les valeurs de DL₅₀ orales supérieures à 1 150 mg/kg et à 3 870 mg/kg respectivement.

Les études de toxicité orale subchronique et chronique chez le rat et le chien ont montré que le foie et les reins étaient les organes cibles de la toxicité du chlorhydrate d'olopatadine. Chez le rat, les paramètres ophtalmologiques et hématologiques n'étaient pas affectés par l'administration chronique de chlorhydrate d'olopatadine. Chez le chien, les paramètres ophtalmologiques, hématologiques, de chimie sanguine et de poids d'organes n'étaient pas affectés par le chlorhydrate d'olopatadine lors des études d'administration chronique.

On a étudié pendant 1 mois l'application oculaire topique d'une solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine à 0,1 % (4 fois par jour) ou à 0,2 % (4 et 5 fois par jour) sur des lapins Néo-Zélandais blancs (NZW). On n'a observé aucun signe de pharmacotoxicité. Ni les examens oculaires à la lampe à fente, ni les évaluations indirectes, ni les mesures au pachymètre n'ont révélé d'effet qui soit relié au traitement. Les données de pathologie clinique et l'histopathologie étaient sans particularité.

On a procédé à des études oculaires chroniques avec le chlorhydrate d'olopatadine chez des lapins et des singes. L'administration 4 fois par jour de chlorhydrate d'olopatadine aux concentrations de 0,1, 0,5 et 1,0 % à des lapins NZW n'a déclenché aucun signe de pharmacotoxicité. On n'a observé aucun effet qui soit relié au traitement durant les examens oculaires à la lampe à fente et les évaluations indirectes, pas plus que lors des mesures au pachymètre. Les données de pathologie clinique et d'histopathologie étaient sans particularité. Les observations étaient similaires chez les macaques de Buffon après six mois d'administration oculaire topique quatre fois par jour de chlorhydrate d'olopatadine aux concentrations de 0,1, 0,2 et 0,5 %.

Antigénicité : Lors des tests sur les souris et les cobayes ou de tests d'hémagglutination passive *in vitro*, le chlorhydrate d'olopatadine a montré un faible potentiel d'antigénicité.

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. Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. Monographie de produit : PATANOL[®] (Olopatadine Hydrochloride Ophthalmic Solution 0.1%). Date de révision : March 2, 2018. Control No.: 211652.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEURS

Pr Sandoz Olopatadine

Solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine

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

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT

Utilisation prévue du médicament:

La solution Sandoz Olopatadine est utilisée pour la prévention et le traitement des signes et symptômes de conjonctivite allergique.

Conjonctivite allergique : Certaines substances (allergènes) comme les pollens, la poussière de maison, ou la fourrure des animaux, peuvent causer des réactions d'allergie qui se traduisent par des démangeaisons, de la rougeur et un gonflement de la surface de l'œil.

Action du médicament :

La solution Sandoz Olopatadine est un médicament destiné au traitement et au contrôle des affections allergiques de l'œil. Il agit de deux manières différentes en réduisant et en contrôlant l'intensité de la réaction d'allergie.

Quand ne pas l'utiliser :

Vous ne devez pas utiliser la solution Sandoz Olopatadine si vous êtes allergique (hypersensible) au chlorhydrate d'olopatadine, à l'un des ingrédients du produit ou à l'un des composants du contenant (voir Ingrédients non médicinaux importants).

Si vous avez des allergies, **dites-le à votre médecin.**

N'utilisez pas la solution Sandoz Olopatadine chez les enfants de moins de 3 ans.

Ingrédient médicinal du produit :

Le chlorhydrate d'olopatadine

Ingrédients non médicinaux importants :

Agent de conservation : chlorure de benzalkonium

Autres ingrédients : chlorure de sodium, eau purifiée et phosphate disodique. De très faibles quantités d'acide chlorhydrique ou d'hydroxyde de sodium sont parfois ajoutées pour équilibrer le pH.

Formes posologiques :

La solution Sandoz Olopatadine (gouttes pour les yeux) à 0,1%

p/v, présentée dans une bouteille plastique (DROPTAINERMD) avec bouchon à vis. La bouteille contient 5 mL.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Femmes enceintes ou qui allaitent

Si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, consultez votre médecin avant d'utiliser la solution Sandoz Olopatadine. Si vous allaitez, n'utilisez pas la solution Sandoz Olopatadine, car elle peut passer dans le lait maternel.

Utilisation de la solution Sandoz Olopatadine et port de lentilles cornéennes

- Ne portez pas de lentilles cornéennes si vos yeux sont rouges.
- La solution Sandoz Olopatadine contient du chlorure de benzalkonium, un agent de conservation qui peut irriter les yeux et qui altère la couleur des lentilles cornéennes souples. N'instillez pas les gouttes pendant que vous portez vos lentilles.
- Retirer vos lentilles avant d'administrer la solution Sandoz Olopatadine, puis attendez au moins 15 minutes avant de les remettre.

Utilisation de la solution Sandoz Olopatadine avec d'autres gouttes ou onguents ophtalmiques

- Si vous utilisez d'autres gouttes ophtalmiques, instillez-les au moins 5 minutes avant ou après l'administration de la solution Sandoz Olopatadine.
- Appliquez les onguents ophtalmiques en dernier.

Conduite automobile et utilisation de machines

Il se peut que votre vue soit floue pendant un moment après l'instillation de la solution Sandoz Olopatadine. Ne prenez pas le volant ni n'utilisez de machine tant que votre vue n'est pas redevenue nette

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Avertissez votre médecin si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments, même des produits que vous achetez vous-même sans ordonnance ou des produits de santé naturels.

On ne connaît pas de médicaments interagissant avec la solution Sandoz Olopatadine.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

La solution Sandoz Olopatadine est une solution oculaire. Elle ne doit être instillée que dans les yeux.

Si vous utilisez d'autres gouttes oculaires, vous devez les instiller au moins 5 minutes avant ou après l'administration de la solution Sandoz Olopatadine. Les onguents ophtalmiques doivent être appliqués en dernier.

Retirez vos lentilles avant d'administrer la solution Sandoz Olopatadine, puis attendez au moins 15 minutes avant de les remettre.

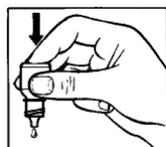
Dose habituelle :

Adulte et enfants (3 ans et plus) 1 ou 2 gouttes deux fois par jour dans l'œil ou les yeux affecté(s).

Mode d'emploi :



1



2

- Placez la bouteille de solution Sandoz Olopatadine et un miroir à portée de main.
- Lavez-vous les mains.
- Dévissez le bouchon, en veillant à ne pas toucher l'extrémité du compte-gouttes. Si, après avoir ôté le bouchon, la bague d'invulnérabilité est détachée, l'enlever avant d'utiliser le produit.
- Saisissez la bouteille entre le pouce et le majeur, pointez 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 du compte-gouttes de l'œil. Utilisez le miroir au besoin. **Veillez à ce que le compte-gouttes ne touche pas l'œil, la paupière ni aucune autre surface.** Ceci pourrait contaminer les gouttes, et causer une infection ou des dommages aux yeux.
- Appuyez doucement sur le fond de la bouteille avec votre majeur, pour faire tomber une goutte à la fois. Ne serrez pas la bouteille entre vos doigts; elle est spécialement conçue pour qu'une simple pression sur le fond suffise à libérer une goutte (image 2).
- Si vous devez instiller des gouttes dans les deux yeux, recommencez l'opération pour l'autre œil.
- Rebouchez hermétiquement la bouteille immédiatement après l'utilisation.

Surdose :

Si vous croyez avoir instillé une trop grande quantité de la solution Sandoz Olopatadine, communiquez avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région immédiatement, même si vous ne présentez aucun symptôme.

Si vous mettez trop de solution dans votre œil, rincez l'œil avec de l'eau tiède pour chasser toute la solution. Attendez l'heure de la dose suivante pour remettre des gouttes.

Oubli d'une dose :

Si vous avez oublié d'instiller la solution Sandoz Olopatadine, instillez une seule goutte dès que vous vous en apercevez, puis reprenez l'administration habituelle. Ne doublez pas la dose pour « rattraper » l'oubli.

La solution Sandoz Olopatadine peut avoir des effets secondaires chez un petit nombre d'utilisateurs. Ces effets peuvent être désagréables, mais la plupart disparaissent rapidement.

Vous pouvez habituellement continuer d'utiliser les gouttes, à moins que les effets ne soient graves. Si cela vous préoccupe, parlez-en avec votre médecin ou un pharmacien.

Les effets secondaires possibles sont les suivants :

Effets touchant les yeux :

- troubles oculaires, dont sécheresse, démangeaisons, rougeur, irritation ou formation de croûtes
- inflammation de la surface de l'œil avec ou sans lésions
- écoulement
- douleur
- production accrue de larmes
- rougeur, spasme, enflure ou sécheresse des paupières
- sensibilité à la lumière
- vision floue
- coloration de l'œil
- sensation de brûlure de piquûre ou de poussière dans l'œil, ou impression d'avoir un corps étranger dans l'œil

Effets touchant d'autres parties du corps :

- maux de tête
- étourdissements
- fatigue ou lassitude
- sécheresse du nez
- sécheresse de la bouche
- altération du goût
- nausées
- rougeur ou démangeaisons de la peau

Si vous notez un effet secondaire autre qu'une sensation désagréable, parlez-en à votre médecin ou au pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES: FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Rare Réaction allergique: enflure de la bouche et de la gorge, essoufflement, urticaire, démangeaisons			√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES: FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
intenses et éruption cutanée			

Cette liste d'effets indésirables n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de l'utilisation de la solution Sandoz Olopatadine, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

CONSERVATION

Conservez à la température ambiante ou entre 4 et 30°C.

Jetez la bouteille à la fin du traitement.

Gardez de la portée et de la vue des enfants.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associé avec l'utilisation d'un produit de santé en:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour obtenir une copie de ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, contactez :

Sandoz Canada Inc. au 1-800-361-3062

ou faites une demande écrite à l'adresse suivante :

145, Jules-Léger
Boucherville, QC)
J4B 7K8

ou par courriel à : medinfo@sandoz.com

Ce feuillet a été rédigé par Sandoz Canada Inc.

Dernière révision : 3 juillet 2018.