

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr **APO-OLOPATADINE**

Solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine

Solution ophtalmique, Olopatadine à 0,2 % p/v (sous forme de chlorhydrate d'olopatadine),
topique

USP

Agent antiallergique

Code ATC : S01GX09

APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario)
M9L 1T9

Date de l'autorisation initiale :
19 février 2014

Date de révision :
26 janvier 2024

Numéro de contrôle de la présentation: 278500

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

Aucune au moment de l'autorisation

TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE	2
TABLEAU DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques.....	4
4.2 Dose recommandée et modification posologique	4
4.5 Dose oubliée.....	4
5 SURDOSAGE	4
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	5
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
7.1 Populations particulières.....	6
7.1.1 Femmes enceintes	6
7.1.2 Allaitement.....	6
7.1.3 Enfants.....	6
7.1.4 Personnes âgées.....	7
8 EFFETS INDÉSIRABLES	7
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	7
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	7
8.3 Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques	7
8.5. Effets indésirables observés après la mise en marché	8
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	8
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	8
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	8
10.1 Mode d'action	8
10.2 Pharmacodynamie.....	9

10.3	Pharmacocinétique	9
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....	10
	PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES	11
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....	11
14	ÉTUDES CLINIQUES	11
14.1	Essais cliniques par indication.....	11
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	16
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	17
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	18

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

APO-OLOPATADINE (solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine) est indiqué pour :

- le traitement des démangeaisons oculaires associées à la conjonctivite allergique saisonnière.

1.1 Enfants

Pédiatrie (< 18 ans) : L'efficacité de la solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine n'a pas été établie chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans. Aucune différence globale d'innocuité n'a été observée entre les enfants et adolescents et les patients adultes.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées : Aucune différence globale d'innocuité et d'efficacité n'a été observée entre les patients âgés et les autres patients adultes.

2 CONTRE-INDICATIONS

Les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à un ingrédient de la formulation de ce dernier ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE DE LA MONOGRAPHIE DU PRODUIT](#).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Aucune considération posologique spéciale n'est nécessaire pour APO-OLOPATADINE.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

La dose recommandée est une goutte dans chaque œil affecté une fois par jour.

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

4.5 Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose, administrer une seule goutte aussitôt que possible avant de revenir au traitement régulier. Ne pas doubler la dose pour compenser un oubli.

5 SURDOSAGE

On ne dispose d'aucune donnée concernant une surdose par ingestion accidentelle ou délibérée de la solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine chez l'humain. Aucun rapport de surdose n'a été reçu durant les études cliniques de la solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine.

En cas de surdose topique de la solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine on peut rincer abondamment l'œil ou les yeux à l'eau du robinet.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 : Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicamenteux
Ophthalmique topique	Solution ophtalmique d'olopatadine à 0,2 % p/v (sous forme de chlorhydrate d'olopatadine)	Chlorure de benzalkonium (comme agent de conservation), chlorure de sodium, édétate disodique dihydrate, phosphate dibasique de sodium anhydre, povidone, acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH) et eau pour injection.

Description

Chaque mL de solution APO-OLOPATADINE contient :

Ingrédient médicinal : 2,22 mg de chlorhydrate d'olopatadine, équivalent à 2 mg d'olopatadine.

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

Ingrédients non médicinaux : Voir le tableau 1 pour la liste complète.

APO-OLOPATADINE a un pH voisin de 7 et une osmolalité approximative de 300 mOsm/kg.

APO-OLOPATADINE est présenté dans une bouteille blanche opaque en polyéthylène basse densité, avec un compte-goutte blanc translucide en polyéthylène basse densité et un bouchon blanc opaque en polypropylène avec une bande de fermeture.

Contenu net : 2,5 mL dans une bouteille de 5 mL.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

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

Contamination

Comme pour toutes les gouttes oculaires, veiller à ne pas toucher les paupières ni les zones avoisinantes avec l'extrémité du compte-gouttes, pour éviter de le contaminer, ainsi que la solution. Refermer hermétiquement la bouteille après l'usage.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

L'olopatadine est un antihistaminique non sédatif. Après l'instillation d'APO-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.

Ophtalmologique

Avertir les patients qu'ils ne devraient pas porter de lentilles cornéennes s'ils ont les yeux rouges.

APO-OLOPATADINE ne devrait pas être utilisé pour traiter l'irritation causée par les lentilles cornéennes. L'agent de conservation du APO-OLOPATADINE à 0,2 % 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 APO-OLOPATADINE et d'attendre au moins 15 minutes avant de les remettre.

S'ils utilisent d'autres gouttes oculaires, les patients devraient attendre cinq minutes au moins entre l'administration de la solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine et l'administration des autres gouttes. Les onguents ophtalmiques doivent être appliqués en dernier.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité**

Aucune étude n'a été menée pour évaluer l'effet de l'administration topique oculaire d'olopatadine sur la fertilité humaine.

7.1 Populations particulières

7.1.1 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 observerait chez l'humain à la dose maximale. L'olopatadine n'a montré aucune activité tératogène chez le rat et le lapin à des doses orales supérieures à 90 000 fois et à 60 000 fois, respectivement, la dose oculaire maximum recommandée chez l'humain (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)). Les études chez l'animal ne permettant pas toujours de prévoir la réponse chez l'humain, APO-OLOPATADINE ne devrait être utilisé chez la femme enceinte que si l'avantage potentiel pour la femme justifie le risque pour l'embryon ou le fœtus.

7.1.2 Allaitement

On a trouvé de l'olopatadine dans le lait de rates après une administration orale. On ignore si l'administration topique de solution dans l'œil se traduirait par une absorption suffisante d'olopatadine dans la circulation générale pour retrouver une quantité décelable du produit dans le lait maternel. Néanmoins, il convient d'être prudent en administrant APO-OLOPATADINE à une femme qui allaite.

7.1.3 Enfants

Pédiatrie (< 18 ans) : L'efficacité du produit n'a pas été établie en pédiatrie. Aucune différence globale d'innocuité n'a été observée entre les enfants et adolescents et les patients adultes.

7.1.4 Personnes âgées

Aucune différence globale d'innocuité et d'efficacité n'a été observée entre les patients âgés et les autres patients adultes.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Lors d'études cliniques portant sur 1137 patients recevant un traitement ophtalmique topique de longue durée, solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine était administré une fois par jour pendant 4 à 12 semaines. Les effets indésirables le plus souvent signalés étaient les maux de tête (0,8 %), l'irritation oculaire (0,5 %), la sécheresse oculaire (0,4 %) et l'encroûtement des paupières (0,4 %). Aucun effet indésirable grave relié à la solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine n'a été signalé lors des études cliniques.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Aucun effet indésirable du médicament n'a été observé avec une incidence ≥ 1 %.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Les effets indésirables du médicament le plus souvent signalés ($> 0,1$ %) sont énumérés ci-dessous.

Effets indésirables reliés au traitement $> 0,1$ % - Exposition de longue durée

Troubles oculaires : irritation oculaire, sécheresse oculaire, encroûtement des paupières et prurit oculaire;

Troubles gastro-intestinaux : sécheresse de la bouche;

Troubles du système nerveux : céphalées, dysgueusie.

D'autres effets indésirables du médicament reliés au traitement se sont produits avec une incidence de 0,1 % :

Troubles oculaires : asthénopie, gonflement des yeux, affection des paupières, démangeaisons des paupières, hyperémie oculaire et vision floue.

Investigations : augmentation de la fréquence cardiaque.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : sécheresse nasale

8.5. Effets indésirables observés après la mise en marché

Quelque 5,4 millions d'unités de solution la solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine ont été vendues dans le monde. Le taux de déclaration pour l'ensemble des effets signalés entre le 22 décembre 2004 et le 31 août 2009 était de 0,005 %; pour les réactions individuelles, le taux de déclaration n'était en aucun cas supérieur à 0,0007 %. On n'a reçu jusqu'à présent aucun rapport après commercialisation concernant des effets indésirables graves. Les événements le plus fréquemment signalés sont l'irritation oculaire, l'hyperémie oculaire, la douleur oculaire et la vision floue. Il n'y a eu aucune nouvelle observation d'importance majeure pouvant changer le profil d'innocuité global de la solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine. Les autres effets indésirables comprennent les étourdissements, l'écoulement oculaire, la kératite ponctuée, la kératite, l'érythème de la paupière, la dermatite de contact, la fatigue, l'hypersensibilité, l'inconfort oculaire, l'augmentation de la production de larmes et les nausées.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude clinique des interactions n'a été menée avec solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine. Des 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 ophtalmique 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.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

L'olopatadine, un analogue structurel de la doxépine, est un antiallergique 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 inhibant la réaction d'hypersensibilité immédiate de type 1 *in vivo*. Les études *in vitro* ont démontré sa capacité à stabiliser les basophiles de rongeurs et les mastocytes de conjonctive humaine et à inhiber la libération de l'histamine immunologiquement stimulée. De plus, elle inhibe la libération des médiateurs inflammatoires par les mastocytes (c'est-à-dire l'histamine, la tryptase, la prostaglandine D2 et le facteur TNF α), comme cela est démontré par les études *in vitro* et confirmé chez les patients.

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. L'olopatadine est aussi un inhibiteur de la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires par les cellules épithéliales de la conjonctive humaine. On a aussi signalé une diminution du chimiotactisme et une inhibition de l'activation des éosinophiles. L'olopatadine est sans effet sur les récepteurs alpha-adrénergiques et muscariniques types 1 et 2, non plus que sur les récepteurs de la dopamine et de la sérotonine.

10.2 Pharmacodynamie

Effets sur la repolarisation cardiaque (QTc) :

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. Dans aucune des deux études, on n'a noté de changement cliniquement pertinent 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. 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 d'une préparation de chlorhydrate d'olopatadine deux fois par jour pendant 1 an au maximum.

10.3 Pharmacocinétique

On ne dispose d'aucune donnée sur la biodisponibilité générale après l'administration oculaire topique de la solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine.

Absorption :

On a montré que l'exposition générale à l'olopatadine après une administration oculaire topique était faible chez l'humain. Lors de deux études, on a administré dans les yeux de volontaires en bonne santé (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). 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.

Lors d'études de doses orales multiples, on a montré que les concentrations plasmatiques d'olopatadine augmentaient proportionnellement à l'incrément de dose.

Métabolisme :

Entre 60 à 70 % environ de la dose orale était récupérée dans l'urine sous la forme de la molécule mère. Les concentrations plasmatiques maximums du métabolite actif, la N-desméthyl olopatadine, et du métabolite N-oxyde inactif, étaient faibles, moins de 1 % et de 3 %, respectivement, de la molécule mère. On a décelé dans l'urine de faibles concentrations de deux métabolites, le mono-desméthyl et le N-oxyde.

Élimination : La demi-vie d'élimination plasmatique était de 7 à 14 heures et l'élimination se faisait surtout par excrétion rénale.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants :** L'efficacité du produit n'a pas été établie en pédiatrie. Aucune différence globale d'innocuité n'a été observée entre les enfants et adolescents et les patients adultes.

- **Personnes âgées** : Globalement, aucune différence d'innocuité et d'efficacité n'a été observée entre les patients âgés et les autres patients adultes.
- **Sexe** : Lors d'études de doses orales multiples, les concentrations plasmatiques d'olopatadine étaient supérieures chez les patientes, les différences étant toutefois petites et sans signification clinique.
- **Origine ethnique** : 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. Le métabolisme de l'olopatadine étant une voie d'élimination mineure, aucun ajustement posologique d'APO-OLOPATADINE n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique
- **Insuffisance rénale** : La C_{max} plasmatique moyenne de l'olopatadine après une bouffée intranasale unique de chlorhydrate d'olopatadine en aérosol à 0,6 % (665 mcg/bouffée) n'était pas notablement différente chez les sujets en bonne santé (18,1 ng/mL) et chez 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). La concentration plasmatique maximum d'olopatadine attendue en régime permanent chez les patients insuffisants rénaux après l'administration de solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine à 0,1 % est au moins 10 fois inférieure à celle observée après l'administration nasale d'olopatadine en aérosol à 0,6 % et environ 300 fois plus faible que celle observée après l'administration sécuritaire et bien tolérée d'une dose orale de 20 mg pendant 13,5 jours. Ces résultats indiquent qu'aucun ajustement posologique d'APO-OLOPATADINE n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

- Conserver entre 4 °C à 30 °C. Jeter le contenant à la fin du traitement ou 4 semaines après la première ouverture, selon la première éventualité. Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

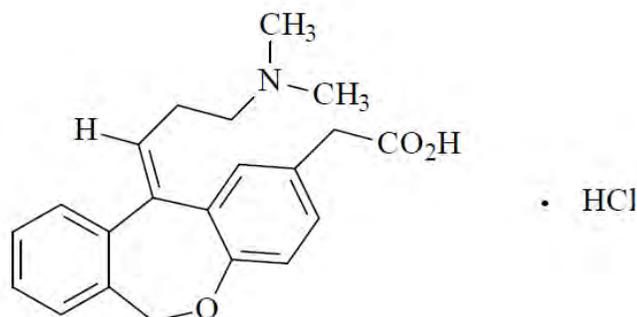
Nom propre : chlorhydrate d'olopatadine USP

Nom chimique : (1) Dibenz[*b,e*]oxepin-2-acetic acid, 11-[3-(diméthylamino)propylidene]-6,11-dihydro-, hydrochloride, (*Z*)-

(2) 11-[(*Z*)-3-(Diméthylamino)propylidene]-6,11-dihydrodibenz[*b,e*]oxepin-2-acetic acid, hydrochloride

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₁H₂₃NO₃ • HCl; 373.88 g/mol

Formule développée :



Propriétés physico-chimiques :

- Description: Poudre cristalline blanche.
- Solubilité : Difficilement soluble dans l'eau et solution tampon (pH = 4,6), légèrement soluble dans l'éthanol, très légèrement soluble dans l'isopropanol et l'acétone, soluble dans méthanol et solution tampon (pH = 10).
- pH : Pour une solution dans l'eau désionisée (5 mg/mL) 2,5 – 4,0.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Démangeaisons oculaires associées à la conjonctivite allergique saisonnière

Le [tableau 2](#) résume les données démographiques des patients pour chacune des 7 études pertinentes à l'évaluation de l'efficacité d'APO-OLOPATADINE. Globalement, ces données sont représentatives de la population censée recevoir ce produit médical.

Tableau 2 - Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les études cliniques.

N° de l'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
C-00-36 CAC	Étude randomisée, à double insu, contrôlée par placebo	Solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine ou placebo, 1 goutte dans chaque œil à chaque visite, adm. controlatérale; 3 visites, 3 jours non consécutifs	n = 45	42,3 ans (19 – 70)	18 H 27 F
C-01-18 CAC	Étude randomisée, à double insu, contrôlée par placebo	Solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine, placebo ou solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine et placebo, adm. controlatérale, 1 goutte dans chaque œil à chaque visite, 2 visites, 2 jours non consécutifs	n = 36	38,1 ans (20-58)	16 H 20 F
C-01-100 CAC	Étude randomisée, à double insu, contrôlée par placebo	Solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine (OU), placebo (OU), solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine (OS) et placebo (OD), ou solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine (OD), et placebo (OS), 1 goutte dans chaque œil à chaque visite, 2 visites, 2 jours non consécutifs	n = 92	39,2 ans (20-67)	38 H 54 F
C-02-67 Environnementale (herbacées)	Étude randomisée, à double insu, contrôlée par placebo, à groupes parallèles	Solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine ou placebo, 1 goutte dans chaque œil une fois par jour, 10 semaines	n = 260	36,4 ans (11-75)	123 H 137 F
C-04-60 Environnementale (herbacées)	Étude randomisée, à double insu, contrôlée par placebo, à groupes parallèles	Solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine ou placebo, 1 goutte dans chaque œil une fois par jour, 6 semaines	n = 287	36,4 ans (10-81)	127 H 160 F
C-01-10 Environnementale (herbe à poux)	Étude randomisée, à double insu, contrôlée par placebo, à groupes parallèles	Solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine ou placebo, 1 goutte dans chaque œil une fois par jour, 12 semaines	n = 240	37,3 ans (10-66)	94 H 146 F

N° de l'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
C-01-90 Environnementale (herbacées)	Étude randomisée, à double insu, contrôlée par placebo, à groupes parallèles	Solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine ou placebo, 1 goutte dans chaque œil une fois par jour, 12 semaines	n = 239	37,4 ans (10-73)	94 H 145 F

OU = les deux yeux, OD = œil droit, OS = œil gauche

Études de provocation allergénique conjonctivale (PAC) :

Trois études avaient pour but d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de la solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine par rapport au placebo dans le traitement de la conjonctivite allergique en utilisant le modèle de PAC à 27 minutes (début d'action) et à 16 heures ou à 24 heures ou aux deux (durée d'action), après l'instillation. Les trois études ont démontré que la solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine administré une fois par jour était statistiquement supérieur au placebo dans le traitement des démangeaisons oculaires, avec un début d'action rapide et une longue durée d'action.

Tableau 3 : Résultats des démangeaisons de PAC - analyses de l'œil controlatéral lors des études de la solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine à 0,2 %

		Début d'action					24 heures Durée d'action					16 heures Durée d'action				
		temps après la provocation					temps après la provocation					temps après la provocation				
		3 min	5 min	7 min	10 min	20 min	3 min	5 min	7 min	10 min	20 min	3 min	5 min	7 min	10 min	20 min
C-00-36 Solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine à 0,2 % - Placebo	Moy, Diff,	-1,31			-1,60	-1,13	-0,93			-0,99	-0,65	-0,93			-0,88	-0,39
	Valeur	< 0,001			< 0,001	< 0,001	< 0,001			< 0,001	< 0,001	< 0,001			< 0,001	0,014
C-01-18 Solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine à 0,2 % - Placebo	Moy, Diff,	-1,50			-1,67	-0,79						-1,25			-1,04	-0,50
	Valeur	0,0002			0,0003	0,0180						0,0011			0,0044	0,0456
C-01-100 Solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine à 0,2 % - Placebo	Moy, Diff,	-1,56	-1,66	-1,53								-0,98	-1,07	-1,07		
	Valeur	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001								< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001		

Les zones grises indiquent que les démangeaisons oculaires n'ont pas été évaluées à ces moments-là. Les chiffres gras indiquent la signification statistique.

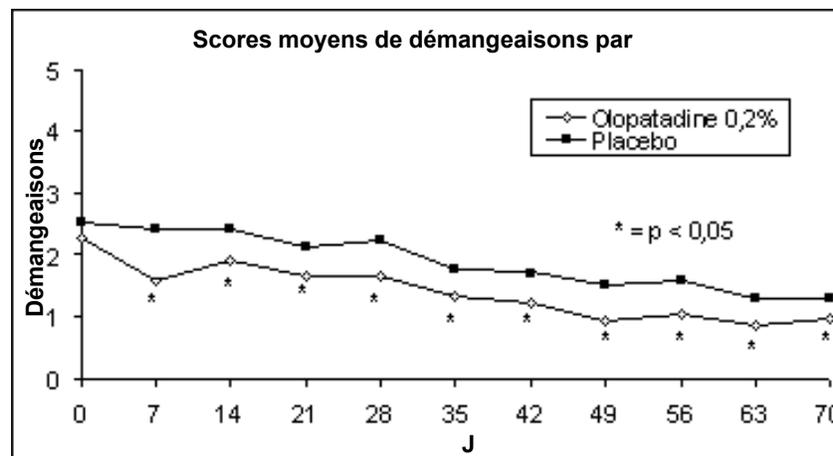
Études environnementales :

Quatre études environnementales avaient pour but d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de la solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine en comparaison avec le placebo dans le traitement des signes et symptômes de la conjonctivite allergique saisonnière. Toutes les études étaient multicentriques, randomisées, à double insu, contrôlées par placebo et à groupes parallèles. Trois études (C-02-67, C-04-60 et C-01-90) portaient sur des patients ayant des antécédents de conjonctivite allergique saisonnière, une intradermoréaction positive pour un antigène d'herbacée au cours des 2 dernières années et une réaction positive, de l'ampleur requise, aux herbacées dans le modèle de provocation allergénique conjonctivale. Une étude (C-01-10) portait sur des patients présentant une intradermoréaction positive pour l'antigène d'herbe à poux. La densité pollinique était mesurée chaque jour en chaque site de l'étude.

Étude clinique C-02-67

Deux cent soixante (260) patients étaient inscrits dans cette étude environnementale de 10 semaines. L'analyse d'efficacité primaire reposait sur l'auto-évaluation par le sujet de la fréquence des démangeaisons oculaires durant les trois jours précédant chaque visite hebdomadaire d'évaluation. Les résultats montrent une réduction statistiquement significative des effets des pollens sur les démangeaisons oculaires par la solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine administré une fois par jour par rapport au véhicule (figure 1).

Figure 1 : Scores moyens de fréquence de démangeaisons par jour de visite (intention de traiter) (C-02-67)



Une analyse des pentes des lignes mesurant les effets des pollens sur les démangeaisons oculaires montre aussi une différence statistiquement significative entre la solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine et le placebo lorsqu'on prend en considération la densité pollinique.

L'analyse secondaire montre que la solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine, administré une fois par jour, s'accompagne d'une réduction statistiquement significative des effets des pollens sur l'intensité des démangeaisons quotidiennes par rapport au véhicule ([tableau 4](#)).

Tableau 4 : Intensité moyenne des démangeaisons durant 14 jours consécutifs à la densité pollinique maximum (intention de traiter) (C-02-67)

		DÉMANGEAISONS
Solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine	Moyenne	1,10
	Std	0,92
	N	127
Placebo	Moyenne	1,48
	Std	1,04
	N	129
Différence p/r au véhicule		-0,38
Valeur p (test-t)		0,0023

Étude clinique C-04-60

Deux cent quatre-vingt-sept (287) patients participaient à cette étude environnementale de 6 semaines. Les scores d'intensité pour les démangeaisons oculaires quotidiennes, notés par les patients trois fois par jour dans leur journal, ont révélé une baisse statistiquement significative par rapport au placebo, le matin, le midi et le soir après *moyennage sur les 14 jours consécutifs* de la période de densité pollinique maximum. En outre, les scores moyens de démangeaisons inscrits dans les journaux révèlent une réduction statistiquement significative chez les patients traités par la solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine par rapport au placebo ([tableau 5](#)).

Tableau 5 : Démangeaisons moyennes selon les journaux durant la période de densité pollinique maximum en fonction du temps (intention de traiter) (C-04-60)

		Démangeaisons moyennes selon les journaux			
		Moyenne	Std	N	Valeur p
Matin	Solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine	0,55	0,60	144	0,0204
	Véhicule	0,72	0,64	143	
Midi	Solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine	0,50	0,61	144	0,0130
	Véhicule	0,69	0,63	143	
Soir	Solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine	0,54	0,65	144	0,0084
	Véhicule	0,74	0,67	143	

Étude clinique C-01-10

Au total, 240 patients ont participé à cette étude environnementale de 12 semaines durant la saison de l'herbe à poux. Le point terminal primaire d'efficacité était l'auto-évaluation par les sujets des scores de fréquence de démangeaisons oculaires au cours de la période de semaines de l'étude. On n'y a décelé aucune différence statistiquement significative entre la solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine et le placebo au cours de cette étude.

Étude clinique C-01-90

Au total, 239 patients ont participé à cette étude environnementale de 12 semaines durant la saison des herbacées. Le point terminal primaire d'efficacité était l'auto-évaluation par les sujets des pires démangeaisons oculaires quotidiennes, après moyennage sur deux semaines de la période de densité pollinique maximum. Le point terminal primaire d'efficacité ne révélait aucune différence statistiquement significative entre la solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine et le placebo dans cette étude. L'analyse d'efficacité secondaire programmée montre une réduction statistiquement significative par la solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine des effets des pollens sur les démangeaisons oculaires.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

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 1150 mg/kg et à 3870 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 des 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 ou 5 fois par jour à 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 pachymétriques n'ont révélé d'effet qui soit relié au traitement. Les données de pathologie clinique et l'histopathologie étaient sans particularité.

Deux études topiques oculaires d'une journée ont été menées chez le lapin néo-zélandais blanc (NZW) avec des formulations à 0,2 % de chlorhydrate d'olopatadine contenant de la povidone. Chaque animal a reçu deux gouttes de la formulation test dans un œil toutes les 30 minutes pour un total de dix doses. Des examens à la lampe à fente 1, 2, 3 jours après le traitement n'ont révélé aucune irritation oculaire notable.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

On a procédé à des études oculaires topiques chroniques avec le chlorhydrate d'olopatadine chez le lapin et le singe. 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 lors des évaluations indirectes, ni lors des mesures pachymétriques. 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 4 fois par jour de chlorhydrate d'olopatadine à 0,1, 0,2 et 0,5 %; elles étaient aussi similaires chez le lapin après trois mois d'administration oculaire topique 3 fois par jour de formulations de chlorhydrate d'olopatadine à 0,2 et 0,4 % avec de la povidone.

Toxicité juvénile :

L'olopatadine s'est révélée non tératogène chez le rat et le lapin. Toutefois, chez des rates traitées par 600 mg/kg/jour, ou 150 000 fois la DOMRH (dose ophtalmique maximum recommandée chez l'humain), et chez des lapines traitées par 400 mg/kg/jour, ou approximativement 100 000 fois la DOMRH, durant l'organogenèse, on a noté une diminution des fœtus vivants. De plus, on a observé chez les rates traitées par 600 mg/kg/jour d'olopatadine durant l'organogenèse une diminution du poids fœtal. Chez les rates traitées par 600 mg/kg/jour d'olopatadine depuis la fin de la gestation jusqu'à la période de la lactation, on a noté une diminution de la survie et du poids corporel des nouveau-nés.

Toxicologie particulière :

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

L'olopatadine a été testée lors d'une série d'études de mutagenèse *in vitro* et *in vivo*. Les résultats démontrent que le traitement par l'olopatadine ne cause pas de mutation génétique ni d'aberration chromosomique. Les études de carcinogénicité à long terme chez le rat et la souris ont aussi démontré que le traitement par l'olopatadine n'augmentait pas le potentiel de cancer jusqu'à 500 mg/kg/jour, ou plus de 200 000 fois la dose maximum quotidienne recommandée.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. PATADAY® (Solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine), à 0,2 % p/v, numéro de contrôle de la présentation 266071, Monographie de Produit, Novartis Pharma Canada Inc. (juin 23, 2023)

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **APO-OLOPATADINE**

Solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **APO-OLOPATADINE** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**APO-OLOPATADINE**.

Pour quoi APO-OLOPATADINE est-il utilisé?

APO-OLOPATADINE est utilisé pour le traitement des démangeaisons oculaires causées par les allergies saisonnières.

Comment APO-OLOPATADINE agit-il?

Les démangeaisons oculaires dues aux allergies saisonnières, également connues sous le nom de *conjonctivite allergique*, sont causées par des allergènes comme le pollen. Lorsque les cellules de l'œil sont exposées à un allergène, elles libèrent une substance chimique, l'histamine, ce qui peut provoquer des démangeaisons, de la rougeur et un gonflement de la surface de l'œil. APO-OLOPATADINE agit en freinant la libération d'histamine et d'autres substances chimiques à l'origine de la réaction allergique, ce qui réduit les démangeaisons oculaires.

Quels sont les ingrédients d'APO-OLOPATADINE?

Ingrédients médicinaux : Le chlorhydrate d'olopatadine

Ingrédients non médicinaux : chlorure de benzalkonium, chlorure de sodium, édétate disodique dihydrate, phosphate dibasique de sodium anhydre, povidone et eau pour injection. De très faibles quantités d'acide chlorhydrique ou d'hydroxyde de sodium sont parfois ajoutées pour équilibrer le pH.

APO-OLOPATADINE est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Solution ophtalmique (gouttes oculaires), à 0,2 % p/v (c.-à-d., 0,2 % de médicament en poids dans chaque goutte de liquide).

Ne prenez pas APO-OLOPATADINE si :

- vous êtes allergique au chlorhydrate d'olopatadine ou à un autre ingrédient (voir **Quels sont les ingrédients d'APO-OLOPATADINE?**).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre APO-OLOPATADINE, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir.
- si vous allaitez, car APO-OLOPATADINE peut passer dans le lait maternel.

- si vous avez moins de 18 ans.

Autres mises en garde à connaître :

- **Utilisation d'APO-OLOPATADINE et port de lentilles cornéennes**
 - Ne portez pas de lentilles cornéennes si vos yeux sont rouges.
 - APO-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 APO-OLOPATADINE pendant que vous portez vos lentilles.
 - Retirez vos lentilles avant d'utiliser APO-OLOPATADINE, puis attendez au moins 15 minutes avant de les remettre.
- **Utilisation d'APO-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 d'APO-OLOPATADINE.
 - Appliquez les onguents ophtalmiques en dernier.
- **Conduite automobile et utilisation de machines :** Il se peut que votre vue soit brouillée pendant un moment après l'instillation d'APO-OLOPATADINE. Ne prenez pas le volant ni n'utilisez de machine tant que votre vue n'est pas redevenue nette.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec APO-OLOPATADINE :

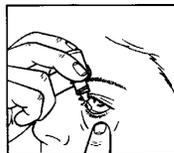
On ne connaît pas de médicament interagissant avec APO-OLOPATADINE.

Comment prendre APO-OLOPATADINE :

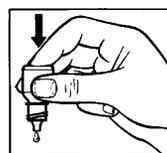
- APO-OLOPATADINE est une solution oculaire. Elle ne doit être instillée que dans les yeux.
- Utilisez APO-OLOPATADINE exactement comme votre professionnel de la santé vous a indiqué de le faire. Ne modifiez pas votre dose sans d'abord consulter votre professionnel de la santé.

Dose habituelle :

Adultes : 1 goutte une fois par jour dans l'œil affecté ou dans les deux yeux.



1



2

Mode d'emploi :

1. Placez la bouteille d'APO-OLOPATADINE et un miroir au besoin à portée de main.
2. Lavez-vous les mains.
3. Dévissez le bouchon, en veillant à ne pas toucher l'extrémité du compte-gouttes.
4. Saisissez la bouteille entre le pouce et le médium, pointée vers le bas.
5. 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).
6. 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.

7. Appuyez doucement sur le fond de la bouteille avec l'index, pour faire tomber une goutte à la fois (image 2). 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.
8. Si vous devez instiller des gouttes dans les deux yeux, recommencez l'opération pour l'autre œil.
9. Rebouchez hermétiquement la bouteille immédiatement après l'utilisation.

Surdosage :

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.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'APO-OLOPATADINE, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié d'instiller APO-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.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à APO-OLOPATADINE?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez APO-OLOPATADINE. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

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, enflure des paupières
- sensibilité à la lumière
- vision floue
- 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

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
RARE			
Réaction allergique : enflure du visage, des lèvres, de la langue, de la bouche ou de la gorge, essoufflement, difficulté à avaler, urticaire, démangeaisons intenses, éruption cutanée, nausées, vomissements.			✓
Augmentation de la fréquence cardiaque		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada 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 courriel, 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.

Entreposage :

- Conservez entre 4 °C à 30 °C.
- Jetez la bouteille à la fin du traitement ou 4 semaines après la première ouverture, selon la première éventualité.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet APO-OLOPATADINE :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (<http://www.apotex.com/ca/fr/products>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-667-4708.

La présente dépliant a été rédigé par Apotex Inc., Toronto (Ontario), M9L 1T9

Dernière révision : 26 janvier 2024