

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr APO-OLOPATADINE
Chlorhydrate d'olopatadine
Solution ophtalmique

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

AGENT ANTI-ALLERGIQUE

APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto, Ontario
M9L 1T9

DATE DE PRÉPARATION:
07 août 2018.

Numéro de contrôle : 218031

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	3
RÉSUMÉ DES RENSEIGNEMENTS SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	3
EFFETS INDÉSIRABLES	5
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	6
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
SURDOSAGE	6
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	7
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	8
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET PRÉSENTATION.....	8
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	10
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	10
ÉTUDES CLINIQUES	11
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	13
TOXICOLOGIE.....	14
BIBLIOGRAPHIE.....	16
PARTIE III: RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS	18

Pr APO-OLOPATADINE
Chlorhydrate d'olopatadine – solution ophtalmique

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RÉSUMÉ DES RENSEIGNEMENTS SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique / concentration	Ingrédients non médicinaux pertinents du point de vue clinique
Ophtalmique topique	Solution à 0,1 % (p/v)	Agent de conservation : chlorure de benzalkonium

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

La solution ophtalmique APO-OLOPATADINE (chlorhydrate d'olopatadine) 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 APO-OLOPATADINE administrée trois fois par jour pendant six semaines était sécuritaire et bien tolérée chez les enfants de 3 ans.

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, veiller 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.

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. 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.

Les patients qui utilisent d'autres gouttes ophtalmiques doivent les instiller au moins 5 minutes avant ou après l'administration de APO-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 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.

Activité carcinogène et mutagène

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

Fonction sexuelle et 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 7 800 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 observerait 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 ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine à une femme qui allaite.

Personnes âgées :

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

Enfants (3 à 16 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de APO-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 de 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 piqure et une sensation de corps étranger), prurit oculaire, hyperémie oculaire, kératite superficielle, oedème 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 la 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 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 ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine.

Les réactions indésirables médicamenteuses suivantes, non signalées lors des études cliniques sur APO-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 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.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Dose recommandée et ajustement de la posologie

La dose recommandée est une ou 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.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme 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).

Pharmacodynamie

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 la solution de chlorhydrate d'olopatadine en vaporisateur nasal 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 sécuritaire et bien tolérée chez les sujets à partir de 3 ans.

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 µg/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 à 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 PRÉSENTATION

Composition

La APO-OLOPATADINE est une solution transparente, incolore et stérile.

Chaque mL de solution ophtalmique APO-OLOPATADINE contient : 1,11 mg de chlorhydrate d'olopatadine, équivalent à 1 mg d'olopatadine; chlorure de benzalkonium 0,02 % comme agent de conservation; chlorure de sodium; phosphate dibasique de sodium; acide chlorhydrique/hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH) et l'eau pour injection.

Présentation

APO-OLOPATADINE est présentée en flacons de 11 mL en polyéthylène basse densité (LDPE) blanc opaque muni d'un compte-goutte de LDPE blanc translucide et d'un bouchon de HDPE opaque blanc avec ruban d'étanchéité. Chaque flacon contient 5 mL (remplissage partiel)

d'APO-OLOPATADINE.

La solution ophtalmique APO-OLOPATADINE à un pH voisin de 7 et une osmolalité approximative de 300 mOsm/kg.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

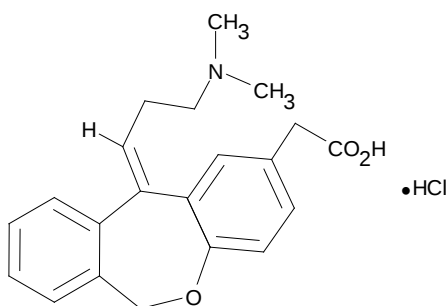
Substance active

- 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 : $C_{21}H_{23}NO_3 \cdot HCl$

Poids moléculaire : 373,88 g/mol

Formule structurelle :



Propriétés physicochimiques :

Description : Poudre cristalline blanche à blanc cassé

Solubilité : Difficilement soluble dans l'eau et une solution tampon (pH = 4.6), légèrement soluble dans l'éthanol, très légèrement soluble dans l'isopropanol et l'acétone, soluble dans le méthanol et une solution tampon (pH = 10).

pH : Pour une solution dans l'eau déminéralisée (5 mg/mL) 2,5 to 4,0.

ÉTUDES CLINIQUES

Données démographiques et conception des études

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

Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (Plage)	Sexe
Étude 1 : 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
Étude 2 : 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
Étude 3 : 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

Résultat des études

Tableau 2 : Résultats des études cliniques.

Paramètres primaires	Valeur associée et signification statistique d'un contrôle placebo ou actif
Étude 1 : Début d'action et durée d'action – démangeaisons et rougeur.	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. 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. 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. Instillée 8 heures avant la provocation allergénique de la conjonctive, l'olopatadine à 0,1 % montre une réduction moyenne de score de démangeaisons

Tableau 2 : Résultats des études cliniques.	
Paramètres primaires	Valeur associée et signification statistique d'un contrôle placebo ou actif
	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 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).
<i>Étude 2</i> : Début d'action et durée d'action – démangeaisons et rougeur.	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. 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. 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.
<i>Étude 3</i> : Début d'action et durée d'action – démangeaisons et rougeur.	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. 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. 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 à 3, 10 et 20 minutes après la provocation allergénique de la conjonctive.

* 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 piquûre) 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 vision par rapport à Acular^{MD} et à Livostin^{MC}.

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, 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 TNFα (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.

Pharmacodynamie 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. 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 Noxyde.

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 DL_{50} 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.

BIBLIOGRAPHIE

1. Abelson MB, Schaefer K. Conjunctivitis of allergic origin: Immunologic mechanisms and current approaches to therapy. *Surv Ophthalmol* 1993; 38: 115-32.
2. Allansmith MR, Ross R. Ocular allergy. *Clinical Allergy* 1988; 18: 1-13.
3. Allansmith MR, Ross R. Ocular allergy and mast cell stabilizers. *Survey of Ophthalmology* 1986; 30: 226-44.
4. Cook EB, Stahl JL, Barney NP, Graziano FM. Olopatadine inhibits TNF α release from human conjunctival mast cells. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 84: 504-8.
5. Friedlander MH. Conjunctival provocative tests: a model of human ocular allergy. *Trans Am Ophthalmologic Soc* 1989; 577-97.
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* 1996; 110: 57-63.
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* 2003; 25: 2539-52.
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* 1996; 110: 64-72.
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* 1996; 278: 1252-61.
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* 1996; 12: 401-7.

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* 1998; 115: 288-93.
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* 1996; 12: 389-400.
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* 1997; 79: 541-5.
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* 1999; 117: 643-7.
15. Monographie de produit, ^{Pr} PATANOL^{MD} (chlorhydrate d'olopatadine) solution ophtalmique à 0,01 % p/v (comme olopatadine). Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.;Dorval, Quebec. Date de révision : 02 Mars 2018 Numéro de contrôle 211652.

PARTIE III: RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS

Pr APO-OLOPATADINE
Solution ophtalmique de chlorhydrate
d'olopatadine

Ce document est la partie III de la « monographie de produit » publiée lorsque la mise en marché de la solution ophtalmique APO-OLOPATADINE a été autorisée au Canada. Il est destiné spécifiquement aux consommateurs. Il s'agit d'un résumé qui ne dit pas tout ce qu'il y a à savoir sur APO-OLOPATADINE. Si vous avez des questions sur ce médicament, communiquez avec votre médecin ou avec le pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

APO-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.

Les effets de ce médicament:

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

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

Vous ne devriez pas utiliser APO-OLOPATADINE si vous êtes allergique (hypersensible) au chlorhydrate d'olopatadine ou à l'un des ingrédients ont énuméré ci-dessous.

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

N'utilisez pas APO-OLOPATADINE chez les enfants de moins de 3 ans.

L'ingrédient médicinal

Le chlorhydrate d'olopatadine.

Les ingrédients non médicinaux importants:

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

La présentation

APO-OLOPATADINE est un liquide transparent stérile, présenté dans une bouteille plastique avec bouchon à vis. Elle est disponible en tant que 5 mL (suffisance partielle).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Femmes enceintes ou qui allaitent: Si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, consultez votre médecin avant d'utiliser APO-OLOPATADINE. Si vous allaitez, n'utilisez pas APO-OLOPATADINE, car il peut passer dans le lait maternel.

Utilisation de 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 les gouttes pendant que vous portez vos lentilles.
- Retirez vos lentilles avant d'administrer APO-OLOPATADINE, puis attendez au moins 15 minutes avant de les remettre.

Utilisation de APO-OLOPATADINE avec d'autres gouttes ou onguents ophtalmiques

- Si vous utilisez d'autres gouttes ophtalmiques, instillezles au moins 5 minutes avant ou après l'administration de 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.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

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.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

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

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

APO-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 APO-OLOPATADINE. Les onguents ophtalmiques doivent être appliqués en dernier.

Retirez vos lentilles avant d'administrer APO-OLOPATADINE, puis attendez au moins 15 minutes avant de les remettre.

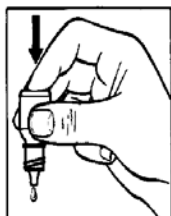
Dose habituelle:

La dose recommandée est une ou deux gouttes deux fois par jour dans l'œil affecté ou dans les deux yeux.

Mode d'emploi:



1



2

Mode d'emploi:

1. Placez la bouteille d'APO-OLOPATADINE et un miroir (au besoin) à portée de la main.
2. Lavez-vous les mains.
3. Prenez la bouteille et dévissez le bouchon, en veillant à ne pas toucher l'extrémité du compte-gouttes.
4. Saisissez la bouteille entre le pouce et le médus, pointée vers le bas.
5. Inclinez la tête en arrière et regardez le plafond. 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.
6. Rapprochez l'extrémité du compte-gouttes de l'œil. Utilisez le miroir au besoin.
7. Serrez le côté de la bouteille légèrement jusqu'à ce qu'une baisse simple soit distribuée dans l'œil comme dirigée par votre médecin. Veillez à ce que le compte-gouttes ne touche pas l'œil, la paupière, les zones avoisinantes ni aucune autre surface, pour

ne pas contaminer le liquide restant dans la bouteille.

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.

Surdose:

Si vous croyez avoir instillé une trop grande quantité de APO-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.

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.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

APO-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 un 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 croutes
- 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

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

- coloration de l'oeil
- sensation de brûlure, de piquûre ou de poussière dans l'oeil, ou impression d'avoir un corps étranger dans l'oeil

Effets touchant d'autres parties du corps:

- maux de tête
- étourdissements
- fatigue ou lassitude
- écheresse du nez
- sécheresse de la bouche
- altération du gout
- 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 intenses et éruption cutanée			√

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez à température ambiante ou entre 4°C à 30 °C. Jeter le récipient à la fin du traitement. Rangez la bouteille hors de la portée des enfants.

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnées d'être associées avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- 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 en savoir davantage au sujet de APO-OLOPATADINE:

- communiquez avec votre professionnel de la santé;
- consultez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); ainsi que le site Web du fabricant: <http://www.apotex.com/ca/fr/products>. Vous pouvez aussi l'obtenir en téléphonant au fabricant au 1-800-667-4708.

Ce dépliant a été préparé par Apotex Inc., Toronto, Ontario, M9L 1T9.

Dernière révision: 07 août 2018.