

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### <sup>Pr</sup>SANDOZ OLOPATADINE

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

Classification thérapeutique :

Agent anti-allergique

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

Date de rédaction : 27 septembre, 2012

Numéro de contrôle : 158638

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ .....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	3
EFFETS INDÉSIRABLES .....	4
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	5
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	6
SURDOSAGE.....	6
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	6
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	7
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	8
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	8
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>9</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	9
ESSAIS CLINIQUES .....	10
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	12
MICROBIOLOGIE.....	13
TOXICOLOGIE .....	13
RÉFÉRENCES .....	14
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEURS .....</b>	<b>16</b>

## Pr SANDOZ OLOPATADINE

Solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine  
à 0,1 % p/v (comme 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 0,1 % (p/v)	Agent de conservation : chlorure de benzalkonium Ingrédients inactifs : eau purifiée, chlorure de sodium, phosphate dibasique de sodium, acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH)

#### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

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

**Gériatrie :** Globalement, aucune différence d'innocuité n'a été observée entre les personnes âgées et les personnes plus jeunes.

**Pédiatrie (3 à 16 ans) :** On a montré que la solution ophtalmique olopatadine administrée trois fois par jour pendant six semaines était sécuritaire et bien tolérée chez les enfants à partir 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 uniquement. Ne pas injecter. On doit avertir les patients qu'ils ne doivent pas instiller Sandoz Olopatadine (chlorhydrate d'olopatadine solution ophtalmique) 0,1% alors qu'ils portent leurs lentilles cornéennes et qu'ils doivent attendre 10 minutes après l'instillation avant de remettre leurs lentilles cornéennes.

Pour 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.

### **Carcinogénèse et mutagenèse**

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

### **Fonction sexuelle/reproduction**

Fertilité : 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 :** 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. Cependant, aucune étude adéquate, bien contrôlée, n'a été effectuée chez la femme enceinte. 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 personnes plus jeunes.

**Pédiatrie (3 à 16 ans) :** L'innocuité et l'efficacité sont établies chez les enfants entre 3 et 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 :** légère sensation passagère de brûlure ou de piqûre, prurit, hyperémie, sensation de corps étranger, kératite superficielle, œdème des paupières, sécheresse oculaire, sécheresse des paupières, spasme des paupières, photophobie.

**Effets non oculaires :** asthénie, maux de tête, perversion du goût.

### **Effets anormaux aux plans de l'hématologie et de la chimie clinique**

On n'a observé d'effet anormal ni en hématologie ni en chimie clinique.

### **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<sup>er</sup> 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.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

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.

### **Interactions médicament-médicament**

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été établie.

### **Interactions médicament-aliment**

Aucune interaction avec la nourriture n'a été établie.

### **Interactions médicament-herbe médicinale**

Aucune interaction avec des plantes médicinales n'a été établie.

### **Interaction avec les essais de laboratoire**

Aucune interaction avec des tests de laboratoire n'a été établie.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Posologie recommandée et modification posologique**

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**

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

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

## **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 H<sub>1</sub> 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 D<sub>2</sub> et le facteur TNF $\alpha$ (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 particulières et états pathologiques**

**Pédiatrie :** 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.

**Gériatrie :** Globalement, aucune différence d'innocuité n'a été observée entre les personnes âgées et les personnes plus jeunes.

**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 m<sup>2</sup>). 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.

## INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune.

## FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

La solution ophtalmique Sandoz Olopatadine (chlorhydrate d'olopatadine) est présentée en distributeurs compte-gouttes plastique DROP-TAINER<sup>MD</sup> contenant 5 mL.

.

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

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

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Nom propre : Chlorhydrate d'olopatadine

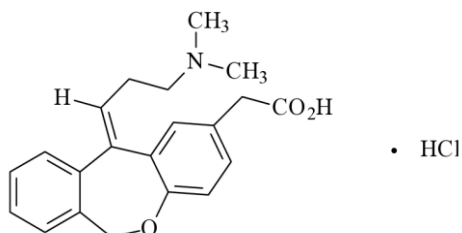
Nom chimique :

(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 (<math>P \leq 0,05</math>) 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 (<math>P \leq 0,05</math>) 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 (<math>P \leq 0,05</math>) 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 (<math>P \leq 0,05</math>) 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 (<math>P \leq 0,05</math>) 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 (<math>P \leq 0,05</math>) 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 (<math>P \leq 0,05</math>) 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 (<math>P \leq 0,05</math>) 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 (<math>P \leq 0,05</math>) 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 (<math>P \leq 0,05</math>) 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 (<math>P \leq 0,05</math>) 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 (<math>P \leq 0,05</math>) 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<sup>MD</sup> 0,5 % (trométhamine de kétorolac) et que Livostin<sup>MC</sup> 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 la solution ophtalmique stérile Acular<sup>MD</sup> 0,5 % (trométhamine de kétorolac) et à Livostin<sup>MC</sup> 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 H<sub>1</sub> 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 D<sub>2</sub> et TNF $\alpha$  (4, 9, 11, 12)]. L'olopatadine est un antagoniste sélectif des récepteurs H<sub>1</sub> 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.

## MICROBIOLOGIE

Ne s'applique pas.

## 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<sub>50</sub> 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 $\alpha$  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 H<sub>1</sub>-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 H<sub>1</sub> 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. Alcon Canada Inc. Monographie de produit : PATANOL<sup>®</sup> (Olopatadine Hydrochloride Ophthalmic Solution 0.1%). Date de révision : 21 novembre, 2006. Control No.: 103041.

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEURS

#### Pr **Sandoz Olopatadine**

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

Ce document est la partie III de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de la solution Sandoz Olopatadine et est destiné spécialement aux consommateurs. Il s'agit d'un résumé qui ne dit pas tout ce qu'il y a à savoir sur la solution Sandoz Olopatadine. Si vous avez des questions sur ce médicament, communiquez avec votre médecin ou avec le pharmacien.

#### AU SUJET DE CE 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 actions 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 devriez pas utiliser la solution Sandoz Olopatadine si vous êtes allergique (hypersensible) au chlorhydrate d'olopatadine ou à l'un des ingrédients listés ci-dessous. 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 médicamenteux du produit :

Le chlorhydrate d'olopatadine

##### Autres ingrédients non médicamenteux importants :

Autres ingrédients : chlorure de benzalkonium, chlorure de sodium, phosphate disodique et eau purifiée. 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 est un liquide (une solution) transparent, présenté dans une bouteille plastique (DROPTAINERMD) avec bouchon à vis. La bouteille 5 mL.

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Ce médicament ne doit pas être pris par la bouche.

##### **AVANT d'utiliser la solution Sandoz Olopatadine, consultez votre médecin si :**

Vous êtes allergique à la solution Sandoz Olopatadine, à un de ses ingrédients ou à un composant du contenant.

##### **Si vous portez des lentilles cornéennes**

Ne vous instillez pas les gouttes dans les yeux pendant que vous portez des lentilles cornéennes. Attendez au moins dix minutes après avoir instillé les gouttes avant de remettre vos lentilles. Un agent de conservation présent dans la solution Sandoz Olopatadine (chlorure de benzalkonium) peut affecter les lentilles cornéennes souples.

##### **Femmes enceintes ou qui allaitent**

Si vous êtes enceinte ou pourriez l'être, consultez votre médecin avant d'utiliser la solution Sandoz Olopatadine. Si vous allaitez, n'utilisez pas la solution Sandoz Olopatadine, qui peut passer dans le lait maternel.

##### **Conduite automobile et utilisation de machines**

Il se peut que votre vue soit brouillée 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.

#### UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

##### 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. Placez la bouteille de solution Sandoz 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 majeur, pointez 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. Appuyez doucement sur le fond de la bouteille avec votre majeur, pour faire tomber une goutte à la fois. Veillez à ce que le compte-gouttes ne touche pas l'œil, la paupière, les zones

avoisinentes ni aucune autre surface, pour ne pas contaminer le liquide restant dans la bouteille. Ne serrez pas la bouteille entre vos doigts, car elle est conçue de manière à ce qu'une simple pression sur le fond soit nécessaire.

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 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.

En case de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

**Dose oubliée :**

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.

Si vous utilisez d'autres gouttes oculaires, attendez cinq à dix minutes au moins entre la solution Sandoz Olopatadine et les autres gouttes.

**PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES**

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.

L'effet secondaire le plus fréquent est une sensation désagréable dans l'œil, par exemple une sensation de brûlure et de piquûre. Cet effet a été signalé par moins d'une (1) personne sur 100.

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

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

Conservez à température ambiante ou entre 4 et 30°C.  
Rangez la bouteille hors de la portée des enfants.

**DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS**

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

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

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration des effets indésirables sont disponibles sur le site web de MedEffetMC Canada à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).

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

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

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](mailto:medinfo@sandoz.com)

Ce feuillet a été rédigée par Sandoz Canada Inc.

Dernière révision : 27 septembre 2012.