

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr MINT-OLOPATADINE

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

USP

Classification thérapeutique : Agent antiallergique

Mint Pharmaceuticals Inc.
1093 Meyerside Drive, Unité 1
Mississauga, Ontario
Canada L5T 1J6

Date de préparation :
le 3 mars 2014

Numéro de contrôle : 163700

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	4
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	5
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
SURDOSAGE	6
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	6
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	8
INSTRUCTIONS DE MANUTENTION SPÉCIALES	8
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET PRÉSENTATION	8
 PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	9
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	9
ESSAIS CLINIQUES	10
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	12
TOXICOLOGIE	13
RÉFÉRENCES	14
 PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS	16

Pr MINT-OLOPATADINE
Solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine,
à 0,1 % p/v (sous forme d'olopatadine)

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 Ingrédients inactifs : eau purifiée, chlorure de sodium, phosphate dibasique de sodium, acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH)

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

La solution ophtalmique MINT-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 personnes plus jeunes.

Enfants (3 – 16 ans) : On a montré que la solution MINT-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 de la monographie de produit.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Pour usage topique uniquement. Ne pas injecter. On doit avertir les patients qu'ils ne doivent pas instiller la solution ophtalmique MINT-OLOPATADINE (chlorhydrate d'olopatadine) 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, veiller à ne pas toucher les paupières ni les zones avoisinantes avec l'extrémité du compte-gouttes. Refermer hermétiquement la bouteille après l'usage.

Activité carcinogène et mutagène

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

Fonction sexuelle et reproduction

Fertilité : L'administration d'olopatadine à des rats mâles et femelles 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 :

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 ophtalmique MINT-OLOPATADINE à une femme qui allaite.

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

Enfants (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 portant sur 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 : légère sensation passagère de brûlure ou de piquûre, 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

Quelques 30,5 millions d'unités de solution de chlorhydrate d'olopatadine ont été vendues dans 69 pays. Le taux de déclaration pour l'ensemble des réactions signalées entre le 1^{er} janvier 1997 et le 31 décembre 2004 était de 0,004 %; pour les réactions individuelles, le taux de déclaration n'était en aucun cas supérieur à 0,0007 %.

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

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-plantes médicinales

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

Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Aucune interaction avec les épreuves de laboratoire n'a été établie.

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

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

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme 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 H_1 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_2 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).

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 chlorhydrate d'olopatadine deux fois par jour pendant un maximum de 1 an.

Pharmacocinétique

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

Populations et affections particulières :

Enfants : On a montré que la solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine administrée trois fois par jour pendant six semaines était 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 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 dose intranasale unique de chlorhydrate d'olopatadine en aérosol à 0,6 % (665 µg/dose) 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 maximales 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 – 30 °C, à l'abri de la lumière. Jeter le contenant à la fin du traitement.

INSTRUCTIONS DE MANUTENTION SPÉCIALES

Aucune.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET PRÉSENTATION

La solution ophtalmique MINT-OLOPATADINE (chlorhydrate d'olopatadine) est présentée en distributeurs compte-gouttes plastique contenant 5 mL.

Un mL de solution MINT-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 pour injection.

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

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Drug Substance

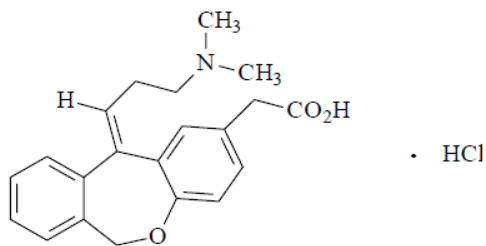
Nom propre : Chlorhydrate d'olopatadine

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 et poids moléculaires : $C_{21}H_{23}NO_3 \cdot HCl$; 373,88 g/mol

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

Données démographiques et protocoles d'études

Tableau 1 : Résumé des protocoles d'études et des données démographiques des patients

Étude #	Protocole d'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 M 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 M 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 M 80 F

Résultat 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 (4) concentrations étaient statistiquement significatives en comparaison du placebo, mais les résultats ont montré que la concentration de 0,1 % d'olopatadine était très efficace pour réduire les démangeaisons et la rougeur oculaires.</p> <p>À 3, 10 et 20 minutes, l'utilisation de l'olopatadine à 0,1 % s'accompagnait de réductions moyennes du score de démangeaisons oculaires (entre 0 et 4) de -1,72, -1,68 et -1,28 point par rapport au placebo ($P \leq 0,05$) et de réductions du score de rougeur oculaire* (entre 0 et 12) de -2,72, -3,48 et -2,78 points par rapport au placebo ($P \leq 0,05$) lorsque l'instillation avait lieu 27 minutes avant la provocation allergénique de la conjonctive.</p> <p>L'olopatadine à 0,1 % s'accompagnait d'une durée d'action de 6 heures lorsqu'elle était instillée 6 heures avant la provocation allergénique de la conjonctive. Les résultats montrent une diminution du score moyen de démangeaisons oculaires (entre 0 et 4) de -1,46, -1,70 et -1,07 point par rapport au placebo ($P \leq 0,05$) à 3, 10 et 20 minutes après la provocation allergénique. De même, on notait pour le score de rougeur oculaire* (entre 0 et 12) une diminution moyenne de -1,52, -1,76 et -1,33 point par rapport au placebo ($P \leq 0,05$) à 3, 10 et 20 minutes après la provocation allergénique.</p> <p>Instillée 8 heures avant la provocation allergénique de la conjonctive, l'olopatadine à 0,1 % montre une réduction moyenne de score de démangeaisons oculaires (entre 0 et 4) de -1,48, -1,62 et -0,92 point par rapport au placebo ($P \leq 0,05$) à 3, 10 et 20 minutes après le début d'action. De même, on notait pour le score de rougeur oculaire* (entre 0 et 12) une diminution moyenne de -1,58, -1,78 et -1,42 point par</p>

Paramètres primaires	Valeur associée et signification statistique d'un contrôle placebo ou actif
	rapport au placebo ($P \leq 0,05$) à 3,10 et 20 minutes après la provocation (début d'action).
C-94-58 Début d'action et durée d'action – démangeaisons et rougeur.	<p>L'olopatadine à 0,1 % était statistiquement supérieure au placebo pour prévenir les démangeaisons et la rougeur oculaires lors de la provocation de début d'action à 3 minutes. La différence par rapport au placebo persistait lors de la provocation de durée d'action à 8 heures.</p> <p>À 3, 10 et 20 minutes après la provocation, l'olopatadine à 0,1 % s'accompagnait de réductions moyennes du score de démangeaisons oculaires (entre 0 et 4) de -0,88, -1,19 et -1,07 point par rapport au placebo ($P \leq 0,05$) et de réductions du score de rougeur oculaire* (entre 0 et 12) de -1,60, -1,69 et -1,38 point par rapport au placebo ($P \leq 0,05$) lorsque l'instillation d'une goutte avait lieu 27 minutes avant la provocation allergénique de la conjonctive.</p> <p>Instillée 8 heures avant la provocation allergénique de la conjonctive, l'olopatadine à 0,1 % s'accompagnait d'une réduction moyenne du score de démangeaisons oculaires (entre 0 et 4) de -0,37, -0,58 et de -0,75 point par rapport au placebo ($P \leq 0,05$) à 3, 10 et 20 minutes après la provocation allergénique. De même, on notait pour le score de rougeur oculaire* (entre 0 et 12) une diminution moyenne de -0,13, -0,52 et -0,45 point par rapport au placebo à 3, 10 et 20 minutes après la provocation allergénique de la conjonctive.</p>
C-94-39 Début d'action et durée d'action – démangeaisons et rougeur.	<p>L'olopatadine à 0,1 % était statistiquement supérieure au placebo pour prévenir les démangeaisons et la rougeur oculaires lors de la provocation de début d'action à 3 minutes. La différence par rapport au placebo persistait lors de la provocation de durée d'action à 8 heures.</p> <p>À 3, 10 et 20 minutes après la provocation, l'olopatadine à 0,1 % s'accompagnait de réductions moyennes du score de démangeaisons oculaires (entre 0 et 4) de -1,25, -1,77 et -1,24 point par rapport au placebo ($P \leq 0,05$) et de réductions du score de rougeur oculaire* (entre 0 et 12) de -2,18, -2,62 et -1,90 points par rapport au placebo ($P \leq 0,05$) lorsque l'instillation d'une goutte avait lieu 27 minutes avant la provocation allergénique de la conjonctive.</p> <p>Instillée 8 heures avant la provocation allergénique de la conjonctive, l'olopatadine à 0,1 % s'accompagnait d'une réduction moyenne du score de démangeaisons oculaires (entre 0 et 4) de -1,14, -1,29 et -1,06 point par rapport au placebo ($P \leq 0,05$) à 3,10 et 20 minutes après la provocation allergénique. De même, on notait pour le score de rougeur oculaire* (entre 0 et 12) une diminution moyenne de -1,47, -1,23 et -0,87 point par rapport au placebo 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 piquûre) que la solution ophtalmique stérile Acular^{MD} (trométhamine de kétorolac) à 0,5 % 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 la solution ophtalmique stérile Acular^{MD} 0,5 % (trométhamine de kétorolac) et à Livostin^{MC} 0,05% (suspension ophtalmique de chlorhydrate de lévocabastine).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

L'olopatadine est un antiallergique 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 TNF α (4, 9, 11, 12)]. L'olopatadine est un antagoniste sélectif des récepteurs H₁ de l'histamine, *in vitro* et *in vivo*, ce que démontre son aptitude à inhiber la fixation de l'histamine et la perméabilité vasculaire stimulée par l'histamine dans la conjonctive après son administration topique dans l'œil (11). L'olopatadine est aussi un inhibiteur de la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires par les cellules épithéliales de la conjonctive humaine (13). On a aussi signalé une diminution du chimiotactisme et une inhibition de l'activation des éosinophiles (6,8). L'olopatadine est sans effet sur les récepteurs alpha-adrénergiques et muscariniques type 1 et 2, non plus que sur les récepteurs de la dopamine et de la sérotonine.

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 [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 DL₅₀ orales supérieures à 1 150 mg/kg et à 3 870 mg/kg respectivement.

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

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

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

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

RÉFÉRENCES

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

11. Weimer LK, Gamache DA, Yanni JM. Histamine-stimulated cytokine secretion from human conjunctival epithelial cells: Inhibition by histamine H₁ antagonists. *Int Arch Allergy Immunol* 115:288-293, 1998.
12. Yanni JM, Stephens DJ, Miller ST, Weimer LK, Graff G, Parnell D, Lang LS, Spellman JM, Brady MT, Gamache DA. The *in vitro* and *in vivo* ocular pharmacology of olopatadine (AL-4943A), an effective anti-allergic/ antihistaminic agent. *J Ocular Pharmacol Ther* 12:389-400, 1996.
13. Yanni JM, Miller ST, Gamache DA, Spellman JM, Xu SX, Sharif NA. Comparative effects of topical anti-allergy drugs on human conjunctival mast cells. *Ann Allergy Asthma Immunol* 79:541-545, 1997.
14. Yanni JM, Weimer LK, Sharif NA, Xu SX, Gamache DA, Spellman JM. Inhibition of histamine-induced human conjunctival epithelial cell responses by ocular allergy drugs. *Arch Ophthalmol* 117:643-647, 1999.
15. Monographie de produit PATANOL[®] (chlorhydrate d'olopatadine). ALCON Canada Inc. Date de révision : le 21 novembre 2006 (Numéro de contrôle : 103041).

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS

Pr MINT-OLOPATADINE

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

Ce document est la partie III de la « monographie de produit » publiée lorsque la mise en marché de la solution MINT-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 la solution MINT-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 :

La solution MINT-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 :

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

Quand ne pas utiliser ce médicament :

Vous ne devriez pas utiliser la solution MINT-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 MINT-OLOPATADINE chez les enfants de moins de 3 ans.

L'ingrédient médicinal :

Chlorhydrate d'olopatadine

Les ingrédients non médicinaux importants :

Autres ingrédients : chlorure de benzalkonium, chlorure de sodium, phosphate dibasique de sodium 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 MINT-OLOPATADINE est un liquide (une solution) transparent, présenté dans une bouteille plastique avec bouchon vissé. La bouteille contient 5 mL.

AVANT d'utiliser la solution MINT-OLOPATADINE, consultez votre médecin si :

Vous êtes allergique à la solution MINT-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 conservateur présent dans la solution MINT-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 MINT-OLOPATADINE. Si vous allaitez, n'utilisez pas la solution MINT-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 MINT-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.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie 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 MINT-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. Appuyez doucement sur le fond de la bouteille avec l'index pour faire tomber une goutte à la fois. 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. Ne serrez pas la bouteille entre vos doigts, car elle est conçue de manière qu'une simple pression sur le fond libère 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.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Ce médicament ne doit pas être pris par la bouche.

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.

Dose oubliée :

Si vous oubliez d'instiller la solution MINT-OLOPATADINE, instiller 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 MINT-OLOPATADINE et les autres gouttes.

EFFETS INDÉSIRABLES ET MESURES À PRENDRE

La solution MINT-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.

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 °C -30 °C, à l'abri de la lumière.

Rangez hors de la portée des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES PRÉSUMÉS

Vous pouvez signaler toute réaction indésirable que vous croyez associée à l'emploi d'un produit de santé au Programme Canada Vigilance, par un des 3 moyens suivants :

- Signalez la réaction en ligne au www.healthcanada.gc.ca/medeffect
- Appelez sans frais au 1-866-234-2345
- Complétez le formulaire de signalement de Canada Vigilance et :
 - Télécopiez sans frais au 1-866-678-6789, ou
 - Postez à: Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa, Ontario
K1A 0K9

Vous trouverez des étiquettes préaffranchies, le formulaire de signalement de Canada Vigilance et les directives pour signaler une réaction sur le site web MedEffect^{MC} Canada au www.santecanada.gc.ca/medeffect.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements concernant la prise en charge d'un effet secondaire, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne prodigue aucun conseil médical.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut obtenir ce document ainsi que la monographie intégrale du produit préparée pour les professionnels de la santé en communiquant avec le commanditaire,

Mint Pharmaceuticals Inc.,
1093 Meyerside Drive, Unité 1,
Mississauga, Ontario, L5T 1J6
www.mintpharmaceuticals.com

Ce document a été préparé par Mint Pharmaceuticals Inc.

Dernière révision : le 3 mars 2014