

## INFORMATION DESTINEE AU CORPS MEDICAL

### OPATANOL 1 mg/ml collyre en solution

**DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** : OPATANOL 1 mg/ml collyre en solution. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : Un ml de solution contient 1 mg d'olopatadine (sous forme de chlorhydrate). **FORME PHARMACEUTIQUE** : Collyre en solution (collyre). Solution limpide, incolore. **DONNÉES CLINIQUES** : **Indications thérapeutiques** : Traitement des signes et symptômes oculaires des conjonctivites allergiques saisonnières. **Posologie et mode d'administration** : La posologie est de une goutte de OPATANOL dans le cul-de-sac conjonctival de l'œil (ou des yeux) atteint(s) deux fois par jour (à 8 heures d'intervalle). Le traitement peut être prolongé jusqu'à 4 mois, si nécessaire. Pour éviter la contamination de l'embout compte-gouttes et de la solution, il faut faire attention de ne pas toucher les paupières, les surfaces voisines ou d'autres surfaces avec l'embout compte-gouttes du flacon. Conserver le flacon bien fermé quand il n'est pas utilisé. En cas de traitement concomitant par d'autres médicaments oculaires locaux, un intervalle de cinq à dix minutes doit être respecté entre les applications successives. **Utilisation chez les sujets âgés** : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les sujets âgés. **Sujets pédiatriques** : OPATANOL peut être utilisé chez les enfants (3 ans et plus) à la même posologie que chez les adultes. **Utilisation chez les insuffisants hépatiques et rénaux** : L'olopatadine sous forme de collyre (OPATANOL) n'a pas été étudiée chez les patients ayant une maladie rénale ou hépatique. Cependant, en cas d'insuffisance hépatique ou rénale, un ajustement de posologie ne semble pas nécessaire (voir Propriétés pharmacocinétiques). **Contre-indications** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** : OPATANOL est un agent antiallergique/antihistaminique qui bien qu'administré localement est absorbé de façon systémique. Si des signes de réactions graves ou d'hypersensibilité apparaissent, le traitement doit être arrêté. Des kératopathies ponctuées et/ou kératopathies ulcéraives toxiques ont été rapportées avec le chlorure de benzalkonium, couramment utilisé comme conservateur dans les produits ophtalmiques. OPATANOL contenant du chlorure de benzalkonium, une surveillance étroite des patients, ayant une sécheresse oculaire ou une cornée fragilisée, est nécessaire lors d'utilisation fréquente ou prolongée. **Lentilles de contact** : Les patients doivent être informés qu'il faut attendre 10-15 minutes après l'instillation de OPATANOL avant de mettre leurs lentilles de contact. OPATANOL ne doit pas être administré lors du port de lentilles de contact. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction** : Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Des études *in vitro* ont montré que l'olopatadine n'inhibait pas les réactions métaboliques impliquant les isoenzymes 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4 du cytochrome P-450. Ces résultats montrent que l'olopatadine n'est pas susceptible d'induire des interactions métaboliques avec d'autres substances actives administrées de façon concomitante. **Grossesse et allaitement** : **Grossesse** : Pour l'olopatadine, il n'existe pas de données sur l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal (voir Données de sécurité précliniques). OPATANOL ne sera prescrit qu'avec prudence chez la femme enceinte. **Allaitement** : OPATANOL n'est pas recommandé chez les femmes qui allaitent. Après administration orale, l'olopatadine a été détectée dans le lait de rates allaitant. Chez l'animal, des études ont montré une réduction de la croissance des jeunes nourris par des mères recevant des doses systémiques d'olopatadine bien supérieures à la dose maximale recommandée pour l'usage ophtalmique chez l'homme. Chez l'homme, on ignore si une administration locale peut entraîner une absorption systémique suffisante pour que le produit se retrouve dans le lait maternel en quantité détectable. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** : Comme avec tout collyre, une vision floue provisoire ou d'autres troubles visuels peuvent diminuer l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. En cas de vision floue survenant lors de l'instillation, le patient doit attendre que sa vision redevienne normale avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine. **Effets indésirables** : Au cours des études cliniques incluant plus de 1680 patients, OPATANOL en monothérapie ou en association à la loratadine à 10 mg a été administré dans les deux yeux, une à quatre fois par jour, pendant une durée qui pouvait aller jusqu'à 4 mois. Environ 4,5% des patients sont susceptibles de ressentir des effets indésirables liés à l'utilisation de OPATANOL ; cependant, seulement 1,6% des patients ont du sortir des essais cliniques en raison d'effets indésirables. Aucun effet indésirable grave ophtalmique ou systémique lié à OPATANOL n'a été rapporté au cours des études cliniques. L'effet indésirable lié au traitement le plus fréquent était la douleur oculaire, rapportée à une incidence globale de 0,7%. Les effets indésirables suivants ont été considérés comme liés au traitement, et ont été classés comme suit : très fréquents ( $\geq 1/10$ ), fréquents ( $>1/100$  à  $<1/10$ ), peu fréquents ( $>1/1000$  à  $\leq 1/100$ ), rares ( $>1/10000$  à  $\leq 1/1000$ ) ou très rares ( $\leq 1/10000$ ). Au sein de chacun de ces groupes, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. **Infections et infestations** : *Peu fréquentes* : rhinite. **Affections du système nerveux** : *Fréquentes* : maux de tête, dysgueusie. *Peu fréquentes* : vertiges, hypoesthésie. **Affections oculaires** : *Fréquentes* : douleur oculaire, irritation oculaire, sécheresse oculaire, sensation anormale dans les yeux. *Peu fréquentes* : érosion cornéenne, anomalie de l'épithélium cornéen, affection de l'épithélium cornéen, kératite ponctuée, kératite, coloration cornéenne, écoulement, photophobie, vision floue, baisse d'acuité visuelle, blépharospasme, gêne oculaire, prurit oculaire, follicules conjonctivaux, affection conjonctivale, sensation de corps étranger dans les yeux, augmentation du larmoiement, prurit des paupières, érythème des paupières, œdème des paupières, affection des paupières, hyperhémie conjonctivale, hyperhémie oculaire. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : *Fréquentes* : sécheresse nasale. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : *Peu fréquentes* : dermatite de contact, sensation de brûlure cutanée, sécheresse cutanée. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : *Fréquentes* : fatigue. **Fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles)** : Les effets indésirables identifiés après la commercialisation et non rapportés précédemment lors des études cliniques avec OPATANOL sont décrits ci-dessous. A la différence des données issues des études cliniques, et du fait de la nature même de la surveillance après commercialisation, la fréquence d'apparition de ces effets n'est pas connue et ne peut être estimée à partir des données disponibles. **Effets oculaires** : œdème cornéen, conjonctivite, œdème oculaire, gonflement de l'œil, mydriase, trouble visuel, formation de croûtes sur le bord des paupières. **Effets systémiques** : hypersensibilité, dyspnées, somnolence, gonflement de la face, dermatite, érythème, nausée, vomissement, sinusite, asthénie, malaise. **Surdosage** : Chez l'homme, on ne dispose d'aucune donnée sur le surdosage par ingestion accidentelle ou volontaire. Chez l'animal, l'olopatadine a une faible toxicité aiguë. L'ingestion accidentelle de la totalité du contenu d'un flacon de OPATANOL délivrerait une dose systémique maximale de 5 mg d'olopatadine. Ceci correspond à une dose finale de 0,5 mg/kg chez un enfant de 10 kg, en supposant que l'absorption soit de 100 %. Chez le chien, la prolongation de l'intervalle QTc n'a été observée qu'à des expositions largement supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme, et a

donc peu de signification clinique. Une dose orale de 5 mg a été administrée deux fois par jour pendant 2,5 jours à 102 volontaires sains, jeunes et âgés, des deux sexes, sans prolongation significative de l'intervalle QTc par rapport au placebo. La fourchette des pics plasmatiques d'olopatadine à l'état d'équilibre (35 à 127 ng/ml) observée dans cette étude correspond au moins à 70 fois la marge de sécurité de l'olopatadine administrée par voie locale quant aux effets sur la repolarisation cardiaque. Dans le cas d'un tel surdosage, une surveillance et une prise en charge appropriées du patient doivent être mises en place.

**PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES : Propriétés pharmacodynamiques :** Classe pharmaco-thérapeutique : médicaments ophtalmologiques ; décongestionnants et antiallergiques ; autres antiallergiques. Code ATC : S01GX09. L'olopatadine est un agent antiallergique/antihistaminique, puissant et sélectif, qui agit par des mécanismes d'action multiples et variés. Il antagonise l'histamine (le premier médiateur de la réponse allergique chez l'homme) et empêche les cellules épithéliales de la conjonctive humaine de sécréter des cytokines inflammatoires induites par l'histamine. Les données provenant des études *in vitro* suggèrent qu'il peut agir sur les mastocytes de la conjonctive humaine pour inhiber la libération des médiateurs pro-inflammatoires. Chez les patients ayant les conduits nasolacrymaux non obstrués, l'administration oculaire locale de OPATANOL semble réduire les signes et symptômes de la sphère nasale accompagnant fréquemment les conjonctivites allergiques saisonnières. Il ne provoque pas de modification significative du diamètre de la pupille.

**Propriétés pharmacocinétiques :** Comme pour d'autres médicaments administrés localement, il existe une absorption systémique de l'olopatadine. Cependant, l'absorption systémique d'olopatadine après administration locale est minime, allant de concentrations plasmatiques inférieures au seuil de sensibilité du dosage (< 0,5 ng/ml) jusqu'à des concentrations de 1,3 ng/ml. Ces concentrations sont 50 à 200 fois moins importantes que celles mesurées à la suite de doses orales bien tolérées. D'après les études de pharmacocinétique effectuées après une administration orale, la demi-vie plasmatique de l'olopatadine est d'environ 8 à 12 heures et l'élimination est principalement rénale. Environ 60-70% de la dose est retrouvée dans les urines sous forme de substance active. Deux métabolites, le mono-desméthyl et le N-oxyde sont détectés en faible concentration dans les urines. L'olopatadine étant excrétée dans les urines essentiellement sous forme de substance active inchangée, sa pharmacocinétique sera modifiée en cas d'insuffisance rénale, avec des pics de concentration plasmatique 2,3 fois plus élevés chez des patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance moyenne de la créatinine de 13,0 ml/min) que chez des adultes sains. A la suite d'une administration orale de 10 mg chez des patients traités par hémodialyse (pour cause d'anurie), les concentrations plasmatiques d'olopatadine sont significativement plus basses le jour de l'hémodialyse par rapport au jour sans hémodialyse, ce qui suggère que l'olopatadine peut être éliminée par hémodialyse. A la suite d'administrations orales de 10 mg d'olopatadine chez des jeunes (âge moyen : 21 ans) et chez des sujets âgés (âge moyen : 74 ans), des études comparant les paramètres pharmacocinétiques n'ont pas montré de différence significative pour les concentrations plasmatiques (ASC), la liaison aux protéines plasmatiques ou l'excrétion urinaire de substance active inchangée et des métabolites. Une étude de l'altération rénale après administration orale d'olopatadine a été réalisée chez des patients ayant une insuffisance rénale sévère. Les résultats indiquent que, dans cette population, une concentration plasmatique un peu plus élevée peut être attendue avec OPATANOL. Les concentrations plasmatiques à la suite d'une administration oculaire locale d'olopatadine étant 50 à 200 fois inférieures à celles obtenues après des doses orales bien tolérées, l'ajustement de la posologie ne semble pas nécessaire chez le sujet âgé ou chez l'insuffisant rénal. Le métabolisme hépatique est une voie mineure d'élimination. Chez l'insuffisant hépatique, l'ajustement de la posologie ne semble pas nécessaire.

**Données de sécurité précliniques :** Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

**DONNÉES PHARMACEUTIQUES : Liste des excipients :** Chlorure de benzalkonium, chlorure de sodium, phosphate disodique dodécahydraté (E 339), acide chlorhydrique (E 507) et/ou hydroxyde de sodium (E 524) (ajustement du pH), eau purifiée.

**Durée de conservation :** Jeter 4 semaines après la première ouverture.

**Précautions particulières de conservation :** Pas de précautions particulières de conservation.

**Nature et contenu de l'emballage extérieur :** Flacons en polyéthylène basse densité opaques de 5 ml avec bouchons à vis en polypropylène (DROPTAINER). Etuils contenant 1 flacon ou 3 flacons. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

**Précautions particulières d'élimination :** Pas d'exigences particulières.

**NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/1/02/217/001 - N° CIP : 359 897.2 - Prix : 7,19 €. Remb. Sec. Soc. à 35 %. Collect.

**CONDITION DE DELIVRANCE :** Liste I.

**TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Alcon Laboratories (UK) Ltd. - Pentagon Park - Boundary Way - Hemel Hempstead - Herts., HP2 7UD – Royaume-Uni.

**REPRESENTANT LOCAL EN FRANCE :** Laboratoires Alcon – 4 rue Henri Sainte-Claire Deville – F-92563 RUEIL-MALMAISON CEDEX.

**DATE D'APPROBATION/REVISION :** Mars 2008.