

1 Nom(s) commercial(s)**OOPATANOL[®] 0,1% collyre en solution****2 DESCRIPTION ET COMPOSITION****Forme(s) pharmaceutique(s)**

Gouttes ophtalmiques, solution

Opatanol[®]

Solution incolore à jaune pâle

Substance(s) active(s)

1,11 mg de chlorhydrate d'olopatadine dans une solution mL (0,1 %)

Excipients

Chlorure de benzalkonium (en solution), chlorure de sodium, phosphate de sodium dibasique (anhydre) ou phosphate disodique (dodécahydraté), hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique, eau purifiée.

3 INDICATIONS**Opatanol**

Traitement des signes et symptômes de la conjonctivite allergique .

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION***Schéma posologique*****Opatanol**

Une goutte de Opatanol dans le sac conjonctival de l'œil ou des yeux affectés deux fois par jour (toutes les 6 à 8 heures). Le traitement peut être maintenu jusqu'à 4 mois, si nécessaire .

Populations particulières**Insuffisance rénale**

Aucune étude n'a été réalisée chez des patients atteints d'insuffisance rénale. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients atteints d'insuffisance rénale

Insuffisance hépatique

Aucune étude n'a été réalisée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients atteints d'insuffisance hépatique .

Patients pédiatriques (moins de 18 ans)**Opatanol**

L'innocuité et l'efficacité ont été établies chez les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus.

Patients gériatriques (65 ans ou plus)

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans ou plus .

Mode d'administration

- Pour un usage oculaire topique uniquement. Ne pas utiliser pour injection ou par voie orale.
- Une fois le bouchon de la bouteille retiré, si le collier à pression inviolable est desserré, le collier à pression doit être retiré avant d'utiliser le produit.
- Pour éviter toute contamination, l'embout compte-gouttes ne doit toucher aucune surface. L'embout du compte-gouttes ne doit pas non plus entrer en contact avec l'œil car cela pourrait causer des blessures à l'œil.
- Lors de l'utilisation de l'occlusion nasolacmale ou de la fermeture des paupières pendant 2 minutes, l'absorption systémique est réduite. Cela peut entraîner une diminution des effets secondaires systémiques et une augmentation de l'activité locale.
- La bouteille doit être maintenue hermétiquement fermée lorsqu'elle n'est pas utilisée.
- En cas d'utilisation de plusieurs médicaments ophtalmiques topiques, ceux-ci doivent être administrés à au moins 5 minutes d'intervalle. Les pommades oculaires doivent être administrées en dernier.
- Il faut conseiller aux patients de ne pas porter de lentilles de contact si leur œil est rouge.
- Opatanol ne doit pas être utilisé pour traiter l'irritation liée aux lentilles de contact.

5 CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients .

6 AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS**Excipients spéciaux**

Opatanol contient du chlorure de benzalkonium qui peut provoquer une irritation oculaire et éventuellement décolorer les lentilles de contact souples. Les lentilles de contact doivent être retirées avant l'administration de Opatanol et réinsérées au moins 15 minutes plus tard .

7 Effets indésirables des médicaments

Tableau récapitulatif des effets indésirables des médicaments issus des essais cliniques

Les effets indésirables des médicaments découlant des essais cliniques ([tableau 7-1](#)) sont répertoriés par classe d'organe du système MedDRA. Au sein de chaque classe d'organes systémiques, les effets indésirables du médicament sont classés par fréquence, les réactions les plus fréquentes en premier. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables du médicament sont présentés par ordre décroissant de gravité. De plus, la catégorie de fréquence correspondante pour chaque effet indésirable d'un médicament est basée sur la convention suivante (CIOMS III) : très fréquent ($\geq 1/10$) ; commun ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquente ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10000$ à $1/10000 <$) ; très rare ($< 1/10000$).

Table 7-1 Effets indésirables des médicaments dans les essais cliniques

Classification du système et des organes	Fréquence	Effets indésirables des médicaments	Opatano I
Troubles du système nerveux	Rare	mal de tête	X
		Dysgueusie	X
Troubles oculaires	Rare	Vertiges	X
	Commun	inconfort oculaire	X
		kératite ponctuée	X
		kératite	X
		douleur oculaire	X
		sécheresse oculaire	X
		vision floue	X
		œdème des paupières	X
		Prurit oculaire	X
		écoulement oculaire	X
		hyperémie oculaire	X
		croûte du bord de la paupière	
	Rare	photophobie	X
		érythème de la paupière	X
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Rare	sécheresse nasale	X
	Rare	Gorge sèche	
Troubles gastro-intestinaux	Rare	xérostomie	
Affections cutanées et tissulaires sous-cutanées	Rare	dermatite de contact	X

Classification du système et des organes	Fréquence	Effets indésirables des médicaments	Opatanol
Troubles généraux et affections du site d'administration	Rare	fatigue	X

Effets indésirables du médicament d'après des déclarations spontanées et des cas publiés dans la littérature (fréquence inconnue)

Les effets indésirables suivants ont été obtenus à partir de l'expérience post-commercialisation avec Opatanol par le biais de rapports de cas spontanés et de cas publiés. Étant donné que ces réactions sont signalées volontairement à partir d'une population de taille incertaine, il n'est pas possible d'estimer de manière fiable leur fréquence, qui est donc classée comme inconnue. Les effets indésirables des médicaments sont répertoriés selon les classes d'organes du système dans MedDRA. Au sein de chaque classe d'organes du système, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Table 7-2 Effets indésirables du médicament d'après les déclarations spontanées et la littérature (fréquence inconnue)

Classification du système et des organes	Effets indésirables des médicaments
Troubles du système immunitaire	hypersensibilité
Troubles oculaires	augmentation du larmoiement
Troubles gastro-intestinaux	Nausée

8 INTERACTIONS

Aucune interaction cliniquement pertinente n'a été décrite.

9 GROSSESSE, ALLAITEMENT, FEMELLES ET MÂLES EN ÂGE DE PROCRÉER

9.1 Grossesse

Résumé des risques

Il existe une quantité limitée de données sur l'utilisation de l'olopatadine chez les femmes enceintes. Des études chez le rat et le lapin dans lesquelles l'olopatadine a été administrée par voie orale n'ont pas montré de toxicité embryonnaire fœtale jusqu'à 2480 fois la dose oculaire maximale recommandée chez l'homme (MROHD) (une goutte de solution ophtalmique d'olopatadine à 0,7 % dans chaque œil, sur la base de la surface corporelle (BSA)). Aucune réduction du poids fœtal n'a été observée chez les rats jusqu'à 25 fois le MROHD, sur la base de la BSA.

Aucun effet n'est prévu pendant la grossesse, car l'exposition systémique à l'olopatadine est négligeable par voie oculaire topique. Cependant, la possibilité d'un préjudice pour le fœtus ne peut être exclue.

Données

Données sur les animaux

Dans une étude sur le développement embryo-fœtal (EFD) chez le rat, l'olopatadine (60, 200 et 600 mg/kg/jour) a été administrée par voie orale pendant toute la période d'organogenèse. Une mydriase, une hyperémie et une congestion du fond de l'œil, des bruits respiratoires anormaux ont été observés chez les mères traitées à des doses élevées et la dose maternelle sans effet était de 60 mg/kg/jour (correspondant à 746 fois la MROHD, basée sur la BSA). Chez la progéniture, une diminution du poids corporel des fœtus vivants et une diminution du nombre d'ossifications ont été observées à 600 mg/kg/jour (correspondant à 7460 fois le MROHD, basé sur la BSA). À 60 mg/kg/jour, une fente palatine a été observée chez 2 fœtus, mais pas à des doses plus élevées. Aucune anomalie liée à la dose n'a été observée lors de l'examen externe, squelettique et viscéral et, par conséquent, la dose sans effet pour la progéniture était de 200 mg/kg/jour (correspondant à 2480 fois le MROHD, basé sur la BSA).

Dans une étude EFD chez le lapin, l'olopatadine (25, 100 et 400 mg/kg/jour) a été administrée par voie orale pendant la période d'organogenèse. Une respiration anormale et un larmolement ont été observés à la dose de 400 mg/kg/jour et la dose maternelle sans effet était de 100 mg/kg/jour (correspondant à 2480 fois le MROHD, basé sur la BSA). Aucun effet n'a été observé sur les fœtus et, par conséquent, la dose sans effet pour la progéniture était de 400 mg/kg/jour (ce qui correspond à 9950 fois le MROHD, basé sur la BSA).

Dans une étude de toxicité périnatale et postnatale, des rats ont reçu des doses orales d'olopatadine allant jusqu'à 600 mg/kg/jour en fin de gestation et tout au long de la lactation. Une toxicité maternelle a été observée à 600 mg/kg/jour. L'olopatadine a entraîné une diminution de la survie néonatale à 60 mg/kg/jour et une réduction du gain de poids corporel chez la progéniture à 4 mg/kg/jour (50 fois le MROHD, basé sur la BSA), ce qui est attribué au lait, comme l'a démontré une étude croisée (voir rubrique 9.2 Lactation - Données animales).

9.2 Allaitement

Résumé des risques

On ne sait pas si l'olopatadine est transférée dans le lait maternel après l'administration de Opatanol. Il n'existe pas de données sur les effets de l'olopatadine sur l'enfant allaité ou sur la production de lait. Compte tenu de la faible concentration d'olopatadine présente dans le plasma humain après l'administration oculaire topique, la concentration d'olopatadine potentiellement présente dans le lait maternel devrait être négligeable. Cependant, comme il n'existe pas de données disponibles sur la concentration d'olopatadine/métabolites dans le lait maternel après une administration oculaire topique, un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu.

L'olopatadine est transférée dans le lait de rates allaitantes après administration orale et a été associée à une toxicité fœtale (voir Données sur les animaux).

Les patientes doivent être informées que les antihistaminiques peuvent affecter la production de lait d'une mère allaitante. Les avantages de l'allaitement pour le développement et la santé doivent être pris en compte, ainsi que le besoin clinique de la mère pour Opatanol et tout effet indésirable potentiel sur l'enfant allaité de Opatanol.

Données

Données sur les animaux

Dans une étude croisée dans laquelle des petits de mères non traitées ont été nourris par des mères traitées à l'olopatadine (60 mg/kg/jour), le gain de poids corporel des petits a été supprimé, confirmant que l'effet de l'olopatadine était présent dans le lait.

L'administration orale de 1 mg/kg d'olopatadine radiomarquée chez le rat a démontré que l'olopatadine et/ou ses métabolites étaient significativement transférés dans le lait avec un rapport lait/plasma ($AUC_{0-\infty}$) de 1,5. Les niveaux maximaux de radioactivité dans le lait ont été déterminés environ 1 heure après l'administration de la dose, avec une demi-vie d'élimination de 28,3 heures.

9.3 Femelles et mâles en âge de procréer

Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer l'effet de l'administration d'olopatadine sur la fertilité humaine. Les effets dans les études de fertilité non cliniques chez les animaux mâles et femelles n'ont été observés qu'à des doses jugées suffisamment supérieures à l'exposition humaine maximale, ce qui indique peu de pertinence pour l'utilisation clinique .

Aucun effet sur la fertilité humaine n'est attendu car l'exposition systémique à l'olopatadine est négligeable par voie oculaire topique .

L'olopatadine peut être utilisée par les femmes en âge de procréer.

10 SURDOSAGE

En raison des caractéristiques de cette préparation, aucun effet toxique n'est à prévoir en cas de surdosage oculaire de ce produit, ni en cas d'ingestion accidentelle du contenu d'un flacon.

11 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Classe pharmacothérapeutique, ATC

Classe pharmacothérapeutique : ophtalmologiques ; décongestionnant et antiallergiques ; Autres antiallergiques

Code ATC : S01GX09

Pharmacodynamie

L'olopatadine est un puissant agent antiallergique/antihistaminique sélectif qui exerce ses effets par le biais de multiples mécanismes d'action distincts. Il antagonise l'histamine (le principal médiateur de la réponse allergique chez l'homme) et empêche la production de cytokines inflammatoires induites par l'histamine par les cellules épithéliales conjonctivales humaines. Les données d'études in vitro suggèrent qu'il pourrait agir sur les mastocytes conjonctivaux humains pour inhiber la libération de médiateurs pro-inflammatoires. Chez les patients présentant des canaux lacrymaux persistants, l'administration oculaire topique de gouttes

ophtalmiques olopatadine, une solution a été suggérée pour réduire les signes et symptômes nasaux qui accompagnent fréquemment la conjonctivite allergique saisonnière. Il ne produit pas de changement cliniquement significatif du diamètre de la pupille.

Pharmacocinétique (PK)

Absorption

L'olopatadine a été absorbée par l'œil et a atteint des niveaux maximaux ($C_{\max}$) dans les 30 minutes à 2 heures ($T_{\max}$) dans les tissus oculaires après l'instillation oculaire bilatérale unique de 1 goutte de doses croissantes d'olopatadine (0,15 %, 0,2 % et 0,7 %) chez des lapins blancs mâles de Nouvelle-Zélande (NZW). Les taux plasmatiques d'olopatadine étaient faibles ($C_{\max} < 20$ ng/mL) après l'administration oculaire topique bilatérale d'une solution ophtalmique d'olopatadine à 0,15 %/0,2 %/0,7 % à des lapins .

Chez l'homme, les concentrations plasmatiques après administration oculaire topique et orale sont indiquées dans le [tableau 11-1](#). Par rapport à l'exposition par voie orale le jour 12, les estimations moyennes de l'exposition montrent que le $C_{\max}$ de l'olopatadine (1,64 ng/mL) et l'ASC0-12 (9,68 ng*h/mL) après plusieurs doses oculaires topiques de 0,77 % étaient 184 fois et 102 fois plus faibles que le $C_{\max}$ (302 ng/mL) et l'ASC0-12 (987 ng*h/mL) après plusieurs doses orales de 20 mg d'olopatadine. Ces données indiquent que des doses oculaires topiques de 0,77 % de chlorhydrate d'olopatadine en solution ophtalmique ont entraîné une exposition systémique beaucoup plus faible que celle après des doses orales de 20 mg de chlorhydrate d'olopatadine.

Table 11-1 Comparaison de la concentration plasmatique d'olopatadine après administration oculaire topique et administration orale

Voie d'administration	Dosage	$C_{\max}$ (ng/mL) Moyenne $\pm$ ET	ASC (ng*hr/mL) Moyenne $\pm$ ET
Oculaire topique	1 goutte de 0,77 % dans les deux yeux une fois par jour, 6,5 jours	1,64 $\pm$ 0,889	9,68 $\pm$ 4,42
	2 gouttes de 0,1 % dans les deux yeux, 4 fois par jour, 4 jours	0,565 $\pm$ 0,463	1,95 $\pm$ 1,28 ^{*1}
	2 gouttes de 0,15 % dans les deux yeux, deux fois par jour, 14 jours	0,76 $\pm$ 0,31	- ^{*2}
	2 gouttes de 0,2 % dans les deux yeux, deux fois par jour, 7 jours	0,736 $\pm$ 0,327	3,63 $\pm$ 1,70 ^{*3}
Oral	Comprimé de 20 mg, deux fois par jour, 13,5 jours	302 $\pm$ 53	987 $\pm$ 146 ^{*3}

^{*1} : AUC0-6 ^{*2} : Non calculée en raison de l'insuffisance des échantillons ^{*3} : Estimations moyennes de l'AUC0-12 à partir du jour 12

Distribution

Des études chez le lapin montrent que les tissus oculaires associés au site d'administration, c'est-à-dire la conjonctive et la cornée, présentaient les concentrations les plus élevées d'olopatadine après l'instillation oculaire topique unique bilatérale de 1 goutte de doses croissantes d'olopatadine (0,15 %, 0,2 % et 0,7 %) chez les lapins blancs mâles de Nouvelle-Zélande (NZW). Les concentrations d'olopatadine dans l'humeur aqueuse, les choroïdes, l'ICB et le cristallin augmentent avec l'augmentation des concentrations d'olopatadine. Des études menées chez des lapins pigmentés hollandais ont indiqué un faible degré de liaison aux tissus pigmentés de mélanine .

Biotransformation/métabolisme

Aucune étude n'a été menée pour étudier le métabolisme de l'olopatadine dans les tissus oculaires. Les principaux métabolites de l'olopatadine après administration orale chez l'homme sont la N-desméthyl olopatadine (M1) et le N-oxyde d'olopatadine (M3). La N-desméthyl olopatadine (M1) est presque exclusivement déméthylée par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P-450 (CYP3A4). L'olopatadine n'était pas un inhibiteur des isoenzymes du cytochrome P-450 et, par conséquent, des interactions médicamenteuses dues à des interactions métaboliques n'étaient pas attendues .

Chez l'homme, après administration oculaire topique, le métabolite N-desméthyl de l'olopatadine (M1) n'était pas quantifiable ($\leq 0,050$ ng/mL) dans l'échantillon de plasma de tous les sujets.

Élimination

Aucune étude n'a été menée pour étudier l'excrétion d'olopatadine dans l'urine ou les matières fécales après une instillation oculaire topique. Chez les rats, après l'administration orale de ^{14}C , l'olopatadine a été rapidement éliminée de l'organisme principalement par excrétion urinaire et biotransformation (métabolisme). Chez l'homme, l'excrétion urinaire du médicament inchangé était la principale voie d'élimination.

Des études menées pour étudier l'élimination de l'olopatadine chez le lapin ont montré que les concentrations d'olopatadine dans divers tissus oculaires (humeur aqueuse, choroïde, conjonctive, cornée et ICB) au-dessus des doses (0,1 à 0,7% de solution ophtalmique) ont diminué avec une demi-vie de moins de 4,65 heures.

Chez l'homme, la demi-vie plasmatique systémique était inférieure à 3 heures.

Linéarité/non-linéarité

Dans une étude à dose unique, l'olopatadine a montré une augmentation proportionnelle à la dose de l'exposition (C_{max} et AUC) dans les tissus oculaires après instillation oculaire topique .

12 ETUDES CLINIQUES

Opatanol est un produit bien établi.

13 DONNÉES D'INNOCUITÉ NON CLINIQUES

Les données non cliniques ne révèlent aucun danger particulier pour les humains traités avec des gouttes ophtalmiques de chlorhydrate d'olopatadine, une solution à des concentrations allant jusqu'à 0,7 % inclusivement, d'après des études conventionnelles de toxicité à dose unique, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité, de potentiel cancérogène et dans des études d'irritation oculaire. Pour plus d'informations sur la toxicité embryo-fœtale, périnatale et postnatale, voir rubrique 9 Grossesse, allaitement, femelles et mâles en âge de reproduire.

14 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Incompatibilités : Aucun connu.

Durée de conservation

Collyre : 36 mois

Précautions particulières de stockage

Ne pas stocker au-dessus de 30°C.

Présentation

Collyre: Flacon de 5 ml

Mode d'emploi et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Novartis Pharma Services AG, Lichtstrasse 35 CH-4056, Bâle, Suisse.

Fabricant

Siegfried El Masnou, S.A.Camil Fabra 58 El Masnou 08320 Barcelona Espagne

Mise à jour de l'information

Juillet 2020.

Conditions de prescription et de délivrance

Liste I. Uniquement sur ordonnance