

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Opatanol 1 mg/ml oogdruppels, oplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml oplossing bevat 1 mg olopatadine (als hydrochloride).

Hulpstof(fen) met bekend effect:

0,1 mg/ml benzalkoniumchloride

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, oplossing (oogdruppels).

Heldere, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van oculaire objectieve en subjectieve symptomen van seizoensgebonden allergische conjunctivitis.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosis is tweemaal daags (om de 8 uur) 1 druppel Opatanol in de conjunctivale zak van het (de) aangedane oog (ogen). De behandeling kan tot 4 maanden worden aangehouden, als dit nodig wordt geacht.

Gebruik bij ouderen

Een aanpassing van de dosering is niet nodig bij oudere patiënten.

Pediatrische patiënten

OPATANOL kan bij kinderen van 3 jaar en ouder in dezelfde dosering worden gebruikt als bij volwassenen. De veiligheid en werkzaamheid van Opatanol bij kinderen jonger dan 3 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Gebruik bij lever- en nierfunctiestoornissen

Olopatadine in de vorm van oogdruppels (Opatanol) is niet onderzocht bij patiënten met een nier- of leverziekte. Er wordt echter niet verwacht dat een aanpassing van de dosis nodig is bij lever- of nierfunctiestoornissen (zie 5.2).

Wijze van toediening

Uitsluitend voor oculair gebruik.

Als de schroefdop verwijderd is, verwijder dan het loshangende sluitringetje van het flesje voordat u het product gebruikt. Om verontreiniging van de druppelaar en de vloeistof te voorkomen, mogen de oogleden en de omringende gebieden, evenals andere oppervlakken niet in aanraking komen met de druppelaar van de flacon. Houd de flacon goed gesloten als hij niet wordt gebruikt.

Indien er gelijktijdig een behandeling met andere topische geneesmiddelen voor de ogen wordt gegeven, moet er een interval van vijf minuten worden aangehouden tussen de achtereenvolgende toedieningen. Oogzalven moeten het laatst worden toegediend.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Opatanol is een anti-allergisch/antihistaminerg geneesmiddel dat, hoewel lokaal toegediend, systemisch wordt geresorbeerd. Als verschijnselen van ernstige reacties of overgevoeligheid zich voordoen, moet het gebruik van deze behandeling worden gestopt.

Opatanol bevat benzalkoniumchloride, dat oogirritatie kan veroorzaken.

Er is ook gemeld dat benzalkoniumchloride keratopathia punctata en/of toxische ulceratieve keratopathie kan veroorzaken. Patiënten met droge ogen die dit middel frequent of langdurig gebruiken, moeten zorgvuldig worden gecontroleerd. Hetzelfde geldt voor afwijkingen waarbij de cornea is aangetast.

Contactlenzen

Benzalkonium kan zachte contactlenzen doen verkleuren. Vermijd het contact met zachte contactlenzen. Patiënten dienen geïnstrueerd te worden om contactlenzen uit te nemen voordat de oogdruppels worden ingebracht en na indruppeling van Opatanol minstens 15 minuten te wachten voordat ze hun contactlenzen weer inzetten.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties met andere geneesmiddelen uitgevoerd.

Uit *in-vitro* studies is gebleken dat olopatadine geen metabole reacties remde waarbij de cytochroom-P450-iso-enzymen 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A4 zijn betrokken. Deze resultaten duiden erop dat olopatadine waarschijnlijk geen metabole interacties heeft met andere, gelijktijdig toegediende actieve substanties.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het oftalmologisch gebruik van olopatadine oogdruppels bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken na systemische toediening (zie 5.3).

Olopatadine wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie gebruiken.

Borstvoeding

Uit beschikbare gegevens bij dieren blijkt dat olopatadine in melk wordt uitgescheiden na orale toediening (zie rubriek 5.3 voor de details).

Een risico voor het pasgeboren kind/zuigeling kan niet worden uitgesloten.

Opatanol mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Er werden geen studies uitgevoerd naar het effect van topisch gebruik van olopatadine oogdruppels op de vruchtbaarheid bij de mens.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Opatanol heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Zoals voor alle oogdruppels geldt, kunnen tijdelijk wazig zien of andere visuele stoornissen invloed hebben op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. Wanneer wazig zien optreedt bij indruppeling, moet de patiënt wachten tot hij of zij weer helder ziet alvorens een voertuig te besturen of een machine te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Tijdens klinisch onderzoek onder 1680 patiënten werd Opatanol één tot vier maal daags gedurende maximaal vier maanden in beide ogen toegediend als monotherapie of als aanvullende therapie met loratadine 10 mg.

Bij ongeveer 4,5% van de patiënten kunnen bijwerkingen worden verwacht die verband houden met het gebruik van Opatanol. Echter, bij slechts 1,6% van deze patiënten is het klinisch onderzoek als gevolg van deze bijwerkingen stopgezet. Er werden tijdens het klinische onderzoek geen ernstige oculaire of systemische bijwerkingen gemeld, gerelateerd aan Opatanol. De meest gerapporteerde behandelingsgerelateerde bijwerking was oogpijn, gerapporteerd met een totale incidentie van 0,7%.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen werden gemeld in klinische studies en postmarketinggegevens en zijn ingedeeld volgens de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/orgaanklassen	Frequentie	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Soms	rhinitis
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	overgevoeligheid, zwellen van het gezicht
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	hoofdpijn, dysgeusie
	Soms	duizeligheid, hypoesthesie
	Niet bekend	slaperigheid
Oogaandoeningen	Vaak	oogpijn, oogirritatie, droge ogen, abnormaal gevoel in de ogen
	Soms	cornea-erosie, stoornis van het cornea-epitheel, aandoening van de cornea, punctate keratitis, keratitis, cornea-kleuring, oogafscheiding, fotofobie, wazig zicht, verminderde gezichtsscherpte, blefarospasme, oculair ongemak, pruritis aan het oog, conjunctivale follikels, aandoening van de conjunctiva, corpus alienum gevoel in de ogen, verhoogde traanvloed, erytheem van het ooglid, ooglidoedeem, ooglidaandoening, oculaire hyperemie
	Niet bekend	cornea-oedeem, ooglidoedeem, zwelling van het oog, conjunctivitis, mydriasis, visuele stoornis, korstvorming op de ooglidrand
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	droge neus
	Niet bekend	dyspneu, sinusitis
Maagdarmsstelselaandoeningen	Niet bekend	misselijkheid, braken
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	contactdermatitis, branderig gevoel van de huid, droge huid
	Niet bekend	dermatitis, erytheem
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	vermoeidheid
	Niet bekend	asthenie, malaise

Er zijn zeer zeldzame gevallen gemeld van calcificatie van het hoornvlies bij gebruik van fosfaathoudende oogdruppels bij sommige patiënten met een aanmerkelijk beschadigd hoornvlies.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er zijn geen data beschikbaar met betrekking tot overdosering door accidentele of opzettelijke inname bij de mens. Olopatadine heeft een lage graad van acute toxiciteit bij dieren. Accidentele inname van de hele inhoud van een flesje Opatanol zou een maximale systemische blootstelling van 5 mg olopatadine veroorzaken. Deze blootstelling zou bij een kind van 10 kg resulteren in een uiteindelijke dosis van 0,5 mg/kg, aannemende dat de resorptie 100% bedraagt.

Bij honden werd een verlenging van het QTc interval alleen waargenomen bij blootstellingen die beschouwd worden als een ruime overmaat van de maximale blootstelling bij de mens. Dit wijst erop dat er weinig relevantie is voor klinisch gebruik. Een orale dosis van 5 mg werd gedurende 2,5 dagen tweemaal daags toegediend aan 102 jonge en oudere, mannelijke en vrouwelijke gezonde vrijwilligers zonder significante verlenging van het QTc interval in vergelijking met placebo.

Het bereik van de piek steady-state concentraties van olopatadine in plasma (35 tot 127 ng/ml) dat in deze studie werd gezien, geeft een veiligheidsmarge weer van ten minste 70 keer voor lokale olopatadine met betrekking tot effecten op cardiale repolarisatie.

In geval van overdosering moet de patiënt adequaat worden gecontroleerd en behandeld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: ophthalmologica; decongestiva en anti-allergica; andere anti-allergica, ATC code: S01GX 09

Olopatadine is een potent, selectief anti-allergisch/antihistaminerg middel dat zijn effecten uitoefent via meerdere, afzonderlijke werkingsmechanismen. Het heft de werking van histamine (de primaire mediator van allergische reacties bij de mens) op en het voorkomt de door histamine geïnduceerde inflammatoire cytokineproductie door humane conjunctivale epitheelcellen. Data uit *in-vitro* studies wijzen erop dat het mogelijk rechtstreeks op humane conjunctivale mestcellen werkt om de afgifte van pro-inflammatoire mediators te remmen. Bij patiënten met niet verstopte traanbuizen bleek lokale oculaire toediening van Opatanol de subjectieve en objectieve nasale symptomen, die vaak voorkomen bij seizoensgebonden allergische conjunctivitis, te verminderen. Het veroorzaakt geen klinisch significante verandering van de pupildiameter.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Olopatadine wordt, evenals andere lokaal toegediende geneesmiddelen, systemisch geresorbeerd. De systemische resorptie van lokaal toegediende olopatadine is echter minimaal met plasmaconcentraties variërend van beneden de kwantitatieve bepalingslimiet (<0,5 ng/ml) tot 1,3 ng/ml. Deze concentraties zijn 50 tot 200 keer lager dan de concentraties die voorkomen na goed verdragen orale doses. In orale farmacokinetische studies was de halfwaardetijd van olopatadine in plasma ongeveer 8 tot 12 uur, en werd het hoofdzakelijk via renale excretie geëlimineerd. Ongeveer 60-70% van de dosis werd in de urine teruggevonden als actieve substantie. Twee metabolieten, de monodesmethyl- en de N-oxide-metabooliet, werden in lage concentraties in de urine aangetoond.

Eliminatie

Omdat olopatadine hoofdzakelijk als onveranderde actieve substantie in de urine wordt uitgescheiden, wordt de farmacokinetiek van olopatadine bij nierfunctiestoornissen veranderd, met piekconcentraties in het plasma die 2,3 keer groter zijn bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen (gemiddelde creatinineklaring van 13,0 ml/min) in vergelijking met gezonde volwassenen. Na een orale dosis van 10 mg bij patiënten die hemodialyse kregen (zonder urinaire output), waren de concentraties van olopatadine in plasma significant lager op de dag van de hemodialyse dan op de non-hemodialyzedag. Dit wijst erop dat olopatadine door hemodialyse verwijderd kan worden.

Bij studies die de farmacokinetiek van 10 mg orale doses olopatadine bij jongeren (gemiddelde leeftijd 21 jaar) en ouderen (gemiddelde leeftijd 74 jaar) vergeleken, werden geen significante verschillen gezien in plasmaconcentraties (AUC), eiwitbinding, of de uitscheiding van het oorspronkelijke geneesmiddel en zijn metabolieten in de urine.

Een nierfunctiestoornisstudie na orale dosering van olopatadine is uitgevoerd bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen. De resultaten wijzen erop dat bij deze groep patiënten een iets hogere plasmaconcentratie verwacht kan worden met Opatanol. Omdat de plasmaconcentraties na lokale oculaire toediening van olopatadine 50 tot 200 keer lager zijn dan na goedverdragen orale doses, is het niet aannemelijk dat de dosis aangepast moet worden bij ouderen of bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Levermetabolisme is een onbelangrijke eliminatieroute. Het is daarom niet te verwachten dat een aanpassing van de dosis nodig is bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheid, farmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogene potentieel en reproductietoxiciteit.

Studies bij dieren hebben een verminderde groei van zogende jongen aangetoond bij wijfjes die systemische doses van olopatadine kregen die vele malen hoger waren dan het maximale blootstellingsniveau dat voor oculair gebruik bij de mens wordt aanbevolen. Olopatadine werd in de melk van ratten gevonden na orale toediening.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Benzalkoniumchloride
natriumchloride
dinatriumfosfaat dodecahydraat (E339)
zoutzuur (E507) (voor het aanpassen van de pH)
natriumhydroxide (E524) (voor het aanpassen van de pH)
gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Houdbaarheid na eerste opening

Weggoien 4 weken na eerste opening.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ondoorzichtig lage dichtheid polyethyleen flesjes van 5 ml met polypropyleen schroefdopjes (DROPTAINER).

Doosjes met 1 of 3 flesjes. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/02/217/001-002

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/ VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 mei 2002

Datum van laatste verlenging: 22 mei 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.