

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

EMADINE 0,5 mg/ml, Collyre en solution.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de solution contient 0,5 mg d'émédastine (sous forme de difumate).

Excipients: Chlorure de benzalkonium 0,1 mg/ml

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Collyre en solution.

Solution incolore et limpide.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique des conjonctivites allergiques saisonnières.

4.2 Posologie et mode d'administration

Les études cliniques de EMADINE n'ont pas duré plus de six semaines.

Posologie

La dose est d'une goutte d' EMADINE dans l'oeil ou les yeux malades, 2 fois par jour.

En cas de traitement concomitant par d'autres médicaments administrés par voie oculaire, un intervalle de dix minutes doit être respecté entre les applications successives.

Sujets âgés

EMADINE n'a pas été étudié chez les sujets âgés de plus de 65 ans, et en conséquence son utilisation n'est pas recommandée dans cette population.

Enfants

EMADINE peut être utilisé chez les enfants (3 ans et plus) à la même posologie que chez les adultes.

Insuffisants hépatiques et rénaux

EMADINE n'a pas été étudié chez ces patients et en conséquence, son utilisation n'est pas recommandée dans cette population.

Mode d'administration

Usage oculaire.

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.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à l'émédastine ou à l'un des excipients.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Infiltrats oculaires cornéens

Des infiltrats oculaires cornéens en relation avec l'utilisation de EMADINE ont été rapportés. En cas d'infiltrats cornéens, le produit doit être arrêté et une conduite appropriée doit être mise en place.

Excipients

Des kératopathies ponctuées et/ou des kératopathies ulcéraives toxiques ont été rapportées avec le chlorure de benzalkonium couramment utilisé comme conservateur dans ce produit. EMADINE contenant du chlorure de benzalkonium, une surveillance étroite est nécessaire lors d'utilisation fréquente ou prolongée.

De plus le chlorure de benzalkonium peut conduire à une irritation oculaire et est connu pour teinter les lentilles de contact souples. Le contact avec les lentilles de contact souples doit être évité. Les patients doivent être informés qu'il faut enlever leurs lentilles de contact avant instillation d'EMADINE et attendre 15 minutes après l'instillation avant de poser des lentilles de contact.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a pas de donnée pertinente d'utilisation de l'émédastine chez la femme enceinte. Des études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité de reproduction (cf rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'homme est inconnu. Cependant, étant donné l'absence d'effets de l'émédastine sur les récepteurs adrénergiques, dopaminergiques et sérotoniques, EMADINE peut être utilisé pendant la grossesse si la posologie recommandée, décrite en rubrique 4.2, est respectée.

Allaitement

Chez le rat, l'émédastine a été identifiée dans le lait après administration orale. On ignore si, dans l'espèce humaine, une administration topique peut entraîner une diffusion systémique suffisante pour que le produit se trouve dans le lait en quantité détectable. Des précautions doivent être prises si EMADINE est administré au cours de l'allaitement.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Comme avec tous les traitements ophtalmiques, en cas de vision transitoirement floue après l'instillation, le patient devra attendre que sa vision redevienne normale avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

4.8 Effets indésirables

Au cours de 13 études cliniques incluant 696 patients, Emadine a été administré une à quatre fois par jour dans les deux yeux, pendant une durée qui pouvait aller jusqu'à 42 jours. Au cours des études cliniques, environ 7% des patients ont ressenti des effets indésirables liés à l'utilisation d'Emadine; cependant, moins de 1% de ces patients ont dû sortir des essais cliniques en raison d'effets indésirables. Aucun effet indésirable grave ophtalmique ou systémique lié à Emadine 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 2%.

Les effets indésirables suivants ont été observés lors des essais cliniques ou après commercialisation. Ils sont présentés par classe de systèmes d'organes et listés ci-après de la façon suivante : très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rares ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$), très rares ($< 1/10000$) ou fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Affections cardiaques

Indéterminées : tachycardie

Affections du système nerveux

Fréquentes : maux de tête

Peu fréquentes : céphalées de sinusite, dysgueusie

Affections oculaires

Fréquentes : douleur oculaire, irritation oculaire, vision floue, prurit oculaire, sécheresse de l'œil, coloration cornéenne, hyperémie conjonctivale

Peu fréquentes : infiltrats cornéens, sensation de corps étranger dans les yeux, augmentation du larmolement, asthénopie, hyperhémie oculaire.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquentes : éruption cutanée

Affections psychiatriques

Peu fréquentes : rêves anormaux

4.9 Surdosage

Chez l'homme, on ne dispose d'aucune donnée sur le surdosage par ingestion accidentelle ou volontaire. En cas d'ingestion accidentelle du contenu d'un flacon de EMADINE, il convient de garder à l'esprit que l'émédastine peut augmenter l'intervalle QT, une surveillance et une conduite appropriées doivent être mises en place.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique : décongestionnants et antiallergiques ; autres antiallergiques.

Code ATC : **S01 G X 06**

L'émédastine est un antagoniste de l'histamine H_1 puissant, sélectif et actif par voie locale ($K_i = 1,3$ nM). L'examen *in vitro* de l'affinité de l'émédastine pour les récepteurs histaminiques (H_1 , H_2 et H_3) montre une sélectivité 10 000 fois supérieure pour les récepteurs H_1 , $K_{iS} = 1,3$ nM, 49 064 nM et 12 430 nM respectivement. *In vivo*, l'administration topique oculaire d'émédastine produit une inhibition concentration-dépendante de la perméabilité vasculaire conjonctivale stimulée par l'histamine. Les études avec l'émédastine n'ont pas montré d'effets sur les récepteurs adrénergiques, dopaminergiques et sérotoninergiques.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Il existe une absorption systémique de l'émédastine, comme pour d'autres substances actives topiques. Dans une étude portant sur dix volontaires sains traités pendant 15 jours par EMADINE 0,05% collyre en solution à raison de deux instillations par jour dans chaque oeil, les concentrations plasmatiques de la substance active étaient généralement inférieures à la limite de quantification du dosage (0,3 ng/ml). Les échantillons dans lesquels l'émédastine était quantifiable s'échelonnaient entre 0,30 et 0,49 ng/ml.

La biodisponibilité orale chez l'homme de l'émédastine est approximativement de 50% et les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en une à deux heures après administration.

Métabolisme

L'émédastine est principalement métabolisée par le foie. La demi-vie d'élimination de l'émédastine topique est de dix heures. Environ 44% de la dose orale dont 3,6% sous forme de substance active, sont retrouvés dans les urines après 24 heures. Deux principaux métabolites, les 5-et 6-hydroxyémédastine, sont excrétés dans les urines sous forme libre et conjuguée. Il existe également une formation de métabolites mineurs, les analogues 5'-oxo des 5-et 6-hydroxyémédastine et le N-oxyde.

5.3 Données de sécurité précliniques

Chez de nombreuses espèces, le difumarate d'émédastine administré par plusieurs voies d'administration a montré une faible toxicité aiguë. Chez le lapin, aucun effet clinique significatif, local ou systémique, n'a été observé lors des études à long terme par administration oculaire.

Des infiltrats de cellules mononucléaires du limbe cornéen ont été notés chez 1/4 des singes mâles traités avec 0,5 mg/ml et chez 4/4 des mâles et 1/4 des femelles traités avec 1,0 mg/ml. Des infiltrats de cellules mononucléaires de la sclère étaient présents chez 1/4 des mâles et 1/4 des femelles traités avec 0,5 mg/ml et chez 2/4 des mâles et 1/4 des femelles traités avec 1,0 mg/ml. Les pics plasmatiques moyens étaient respectivement d'environ de 1 ng/ml et 2 ng/ml pour les traitements par les dosages à 0,5 mg/ml et 1,0 mg/ml.

Chez le chien, une augmentation de l'intervalle QT a été observée ; le NOEL (non observable effect level) correspond aux concentrations 23 fois supérieures à celles trouvées chez les patients (7 ng/ml comparé à 0,3 ng/ml qui est la limite de détection de l'émédastine).

Le difumarate d'émédastine ne s'est pas avéré carcinogène au cours des études chez la souris et le rat. Le difumarate d'émédastine ne s'est pas avéré génotoxique au cours d'une série type d'essais de génotoxicité *in vitro* et *in vivo*.

Lors d'une étude de tératologie chez le rat, des effets foetotoxiques mais non tératogéniques ont été observés à la plus forte dose évaluée (140 mg/kg/jour) ; aucun effet n'a été observé à une plus faible concentration (40 mg/kg/jour) qui correspond à une exposition bien supérieure à celle produite par la dose thérapeutique recommandée. Lors d'une étude chez le lapin, aucune toxicité de reproduction n'a été observée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de benzalkonium 0,1 mg/ml,
Trométamol,
Chlorure de sodium,
Hypromellose,
Acide chlorhydrique /Hydroxyde de sodium (ajustement du pH),
Eau purifiée.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

30 mois.

EMADINE ne doit pas être conservé plus de 4 semaines après la première ouverture du flacon.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

EMADINE est fourni en flacons plastiques, opaques DROP-TAINER, de 5 et 10 ml. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Instructions pour l'utilisation et la manipulation, et l'élimination

Pas d'exigences particulières

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Alcon Laboratories (UK) Ltd.
Pentagon Park
Boundary Way
Hemel Hempstead
Herts HP2 7UD
Royaume Uni

8 NUMÉROS AU REGISTRE COMMUNAUTAIRE DES MÉDICAMENTS

EU/1/98/095/001-2.

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de la première autorisation: 27 janvier 1999.
Date du dernier renouvellement: 29 janvier 2004