

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PATANOL S*

Solución oftálmica estéril

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de PATANOL S* contiene:

Ingredientes activos: 2.22 mg de clorhidrato de olopatadina (0.2%)

Preservante: cloruro de benzalconio

Excipientes: fosfato de sodio dibásico, cloruro de sodio, povidona, edetato disódico, ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio, agua purificada c.s.p.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución Oftálmica estéril

Solución incolora a amarillo pálido

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la picazón ocular asociada con conjuntivitis alérgica.

4.2. Posología y Forma de Administración

Adultos

Una gota en cada ojo afectado una vez al día.

Ancianos

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia se estableció en pacientes pediátricos de 2 años de edad o más.

Poblaciones especiales

- Patanol S Solución Oftálmica Estéril no se ha estudiado en pacientes con enfermedad renal o hepática. Sin embargo, no se considera necesario el ajuste de la dosis en insuficiencia hepática o renal.

Método de administración

- Sólo para uso ocular tópico. No para inyección ni uso oral.
- Después de retirar la tapa del frasco, si el collar o anillo de seguridad está flojo, quítelo antes de usar el producto.
- Para evitar la contaminación de la punta del gotero y la solución, se debe tener cuidado de no tocar los párpados, las áreas circundantes u otras superficies con la punta del gotero del frasco.
- Mantener el frasco bien cerrado cuando no esté en uso.
- En caso de terapia concomitante con otros medicamentos oculares tópicos, se debe permitir un intervalo de 5 minutos entre las siguientes aplicaciones. Los ungüentos oftálmicos deben administrarse en último lugar.
- Se debe advertir a los pacientes que no usen lentes de contacto si sus ojos están rojos.

4.3. *Contraindicaciones*

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a alguno de los excipientes.

4.4. *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*

Patanol S Solución Oftálmica Estéril contiene cloruro de benzalconio que puede causar irritación ocular y se sabe que decolora los lentes de contacto blandos. Evitar el contacto con lentes de contacto blandos. Los pacientes deben ser instruidos para quitarse los lentes de contacto antes de la aplicación de Olopatadina Solución Oftálmica y esperar por lo menos 15 minutos antes de la re inserción.

4.5. *Interacción con otros Medicamentos y otras Formas de Interacción*

No se han descrito interacciones clínicamente relevantes.

4.6 *Embarazo y Lactancia*

Fertilidad

No se han realizado estudios para evaluar el efecto de la administración de Olopatadina en la fertilidad humana. Los efectos en los estudios de fertilidad no clínicos en animales machos y hembras se observaron sólo a dosis consideradas suficientemente superiores a la exposición máxima humana, lo que indica poca relevancia para el uso clínico.

No se prevén efectos en la fertilidad humana, ya que la exposición sistémica a Olopatadina es insignificante por la vía ocular tópica (AUC_{0-6} de 9.7 ng*h/mL en humanos administrados 1 gota de Olopatadina 0.77% en ambos ojos una vez al día durante 6.5 días).

La olopatadina puede ser utilizada por mujeres en edad fértil.

Embarazo

No hay o hay pocos datos sobre el uso de Olopatadina en mujeres embarazadas. Los efectos en la reproducción no clínica y los estudios de toxicidad en el desarrollo se observaron sólo en exposiciones consideradas suficientemente superiores a la exposición máxima humana, lo que indica poca relevancia para el uso clínico,

No se prevén efectos durante el embarazo, ya que la exposición sistémica a Olopatadina es insignificante por la vía ocular tópica (AUC_{0-6} de 9.7 ng*h/ml en humanos administrados 1 gota de Olopatadina 0.77% en ambos ojos una vez al día durante 6.5 días). Antes de prescribir Olopatadina a una mujer embarazada, el médico debe sopesar el beneficio de la administración a la mujer con el riesgo para el feto.

Lactancia

Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales han demostrado la excreción de Olopatadina/metabolitos en la leche después de la administración sistémica de dosis altas de Olopatadina. Se identificó radiactividad en la leche de ratas lactantes en concentraciones de 0.33 a 4.28 veces la de las concentraciones plasmáticas (1.184 ng*hr/mL del AUC_{0-24} en plasma de ratas lactantes) después de una administración oral de 1 mg/kg de ^{14}C -Olopatadina.

Con base en el nivel bajo de Olopatadina presente en el plasma humano después de la administración ocular tópica (AUC_{0-6} de 9.7 ng*h/ml en humanos administrados con 1 gota de Olopatadina 0.77% en ambos ojos una vez al día durante 6.5 días), la concentración de Olopatadina potencialmente presente en la leche materna se espera que sea poco significativa. Sin embargo, como no hay datos disponibles sobre la concentración de Olopatadina/metabolitos en la leche humana después de la administración ocular tópica, no se puede excluir un riesgo para el lactante.

Los pacientes deben ser informados que los antihistamínicos pueden afectar la producción de leche de una madre lactante. Antes de prescribir Olopatadina a una madre lactante, el médico debe sopesar el beneficio de la administración a la madre con el riesgo para el lactante.

4.7. Efectos en la Capacidad para Conducir y Utilizar Maquinaria

Olopatadina es un antihistamínico no sedante. La visión borrosa temporal después del uso de la gota u otras alteraciones visuales pueden afectar la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Si la visión borrosa se presenta después de la instilación, el paciente debe esperar hasta que la visión se aclare antes de conducir o usar maquinaria.

4.8. Reacciones Adversas

4.8.1 Clorhidrato de olopatadina Solución oftálmica, 0.2%

Estudios clínicos

Se reportaron las siguientes reacciones adversas durante los estudios clínicos con clorhidrato de olopatadina solución oftálmica 0.1% y 0.2% y se clasifican según el siguiente criterio: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $<1/100$), raras ($\geq 1/10,000$ a $<1/1,000$) y muy raras ($<1/10,000$). Dentro de cada agrupación de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Sistema de Clasificación de Órganos	Término Preferido del MedDRA (v. 17.0)
Trastornos del sistema nervioso	<i>Poco frecuentes:</i> cefalea, disgeusia <i>Raras:</i> mareos
Trastornos oculares	<i>Poco frecuentes:</i> queratitis punctata, queratitis, dolor ocular, ojo seco, edema palpebral, prurito ocular, secreción ocular, hiperemia ocular, costras del margen del párpado, malestar ocular <i>Raras:</i> fotofobia, visión borrosa, eritema del párpado
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<i>Poco frecuentes:</i> sequedad nasal
Trastornos gastrointestinales	<i>Raras:</i> sequedad de boca
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<i>Raras:</i> dermatitis por contacto
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	<i>Poco frecuentes:</i> fatiga

Vigilancia post-comercialización

Otras reacciones adversas identificadas de la vigilancia post-comercialización son las siguientes. Las frecuencias no se pueden estimar a partir de los datos disponibles. Dentro de cada sistema de clasificación de órganos, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Sistema de Clasificación de Órganos	Término Preferido del MedDRA (v. 17.0)
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad
Trastornos oculares	Aumento de lagrimeo
Trastornos gastrointestinales	Náusea

4.9 *Sobredosis*

Debido a las características de esta preparación, no se esperan efectos tóxicos con una sobredosis ocular de este producto, ni en caso de ingestión accidental del contenido de un frasco.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. *Propiedades Farmacodinámicas*

Grupo farmacoterapéutico: oftalmológicos; descongestionante y antialérgico; otros antialérgicos.
Código ATC: S01GX09

Olopatadina es un agente potente antialérgico/antihistamínico selectivo que ejerce sus efectos a través de múltiples mecanismos de acción distintos. Antagoniza la histamina (el mediador primario de la respuesta alérgica en humanos) y previene la producción de citocinas inflamatorias inducidas por la histamina por las células epiteliales conjuntivales humanas. Los datos de estudios in vitro sugieren que puede actuar en los mastocitos conjuntivales humanos para inhibir la liberación de mediadores proinflamatorios. En pacientes con conductos nasolacrimales patentes, se sugirió la administración tópica ocular de Patanol S Solución Oftálmica Estéril para reducir los signos y síntomas nasales que con frecuencia acompañan a la conjuntivitis alérgica estacional. No produce cambio clínicamente significativo en el diámetro de la pupila.

5.2. *Propiedades Farmacocinéticas*

Absorción

La olopatadina se absorbió en el ojo y alcanzó los niveles máximos (C_{max}) dentro de los 30 minutos a 2 horas (T_{max}) en los tejidos oculares después de la instilación ocular tópica bilateral única de 1 gota de dosis cada vez mayores de Olopatadina (0.15%, 0.2% y 0.7%) en Conejos Machos Blancos de Nueva Zelanda (NZW). Los niveles plasmáticos de Olopatadina fueron bajos ($C_{max} < 20$ ng/mL) tras la administración ocular tópica bilateral de 0.15%/0.2%/0.7% de Olopatadina solución oftálmica a conejos.

En los seres humanos, los niveles plasmáticos después de la administración ocular tópica (2 gotas de 0.1% en ambos ojos, 4 veces al día, 4 días, 2 gotas de 0.15% en ambos ojos, 2 veces al día, 14 días, 2 gotas de 0.2% en ambos ojos, 2 días, 7 días, 1 gota de 0.77% en cada ojo durante 7 días) y la administración oral (20 mg, dos veces al día, 13.5 días) se muestran en la Tabla 5.2. En comparación con la exposición a la administración oral el Día 12, los estimados de la exposición media mostraron que la C_{max} (1.64 ng/mL) y el AUC_{0-12} (9.68 ng*h/mL) de Olopatadina después de múltiples dosis oculares tópicas de 0.77% fueron 184 veces y 102 veces más bajas que la C_{max}

(302 ng/mL) y el AUC₀₋₁₂ (987 ng*h/mL) de Olopatadina después de múltiples dosis orales de 20 mg. Estos datos indican que las dosis oculares tópicas de solución oftálmica de clorhidrato de olopatadina 0.77% tienen un amplio margen de seguridad, ya que resultó en una exposición sistémica mucho más baja que la de la dosis oral de 20 mg de clorhidrato de Olopatadina.

Comparación de la concentración plasmática de Olopatadina después de la dosificación ocular tópica y de la dosis oral

Forma de Administración	Dosis	C _{max} (ng/mL) Media ± DS	AUC (ng*hr/mL) Media ± DS
Ocular tópica	1 gota de 0.77% en ambos ojos, una vez al día, 6.5 días	1.64 ± 0.889	9.68 ± 4.42
	2 gotas de 0.1% en ambos ojos, cuatro veces al día, 4 días	0.565 ± 0.463	1 1.95 ± 1.28*
	2 gotas de 0.15% en ambos ojos, dos veces al día, 14 días	0.76 ± 0.31	~*2
	2 gotas de 0.2% en ambos ojos, dos veces al día, 7 días	0.736 ± 0.327	3.63 ± 1.70*3
Oral	20 mg, dos veces al día, 13.5 días	302 ± 53	987 ± 146*3

* 1: AUC₀₋₆ * 2: No se calculó debido a la insuficiencia de muestras * 3: AUC₀₋₁₂ estimaciones medias a partir del Día 12

Distribución

Los estudios en conejos muestran que los tejidos oculares asociados con el sitio de dosificación, es decir, la conjuntiva y la córnea, presentaron las mayores concentraciones de Olopatadina después de la instilación ocular tópica bilateral de 1 gota de dosis cada vez con mayores concentraciones de Olopatadina (0.15%, 0.2% y 0.7%). Conejos Machos Blancos de Nueva Zelanda (NZW). Las concentraciones de Olopatadina en el humor acuoso, coroides, ICB y cristalino aumentan con el incremento de las concentraciones de Olopatadina. Los estudios realizados en conejos holandeses pigmentados indicaron un bajo grado de unión a los tejidos pigmentados con melanina.

Biotransformación / Metabolismo

No se han realizado estudios para investigar el metabolismo de la Olopatadina en los tejidos oculares, ya que la toxicología y los estudios clínicos han demostrado su seguridad y eficacia. Los principales metabolitos de Olopatadina después de la administración oral en seres humanos son N-desmetil Olopatadina (M1) y Olopatadina N-óxido (M3). N-desmetil Olopatadina (M1) se desmetila casi exclusivamente por la isoenzima 3A4 del citocromo P-450 (CYP3A4). La olopatadina no fue un inhibidor de las isoenzimas del citocromo P-450 y, por tanto, no se esperaban interacciones medicamentosas debido a las interacciones metabólicas.

En los seres humanos después de la administración ocular tópica, el metabolito N-desmetil de Olopatadina (M1) no fue cuantificable (≤ 0.050 ng/mL) en la muestra de plasma en todos los sujetos.

Excreción / Eliminación

No se han realizado estudios para investigar la excreción de Olopatadina en la orina o en las heces después de la instilación tópica ocular. En ratas después de la administración oral de ^{14}C , la Olopatadina se eliminó rápidamente del cuerpo principalmente por excreción urinaria y biotransformación (metabolismo). En los seres humanos, la excreción urinaria del fármaco inalterado fue la vía principal de eliminación.

Los estudios realizados para investigar la eliminación de Olopatadina en conejos mostraron concentraciones de Olopatadina en diversos tejidos oculares (humor acuoso, coroides, conjuntiva, córnea e iris-cuerpo ciliar) con las concentraciones de dosis (0.1 a 0.7% de solución oftálmica) que disminuyeron con una vida media de menos de 4.65 horas. En seres humanos, la vida media plasmática sistémica fue 3 horas.

Linealidad/No linealidad

En un estudio de dosis única, Olopatadina mostró una dosis proporcional de aumento en la exposición (C_{max} y AUC) en los tejidos oculares después de la instilación ocular tópica.

5.3. Datos de Seguridad Preclínica

Los datos no clínicos no revelan ningún riesgo especial para los humanos tratados con Clorhidrato de Olopatadina Solución Oftálmica en concentraciones hasta e incluyendo 0.7% con base en estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

Los efectos en estudios de toxicidad reproductiva y de desarrollo no clínicos se observaron sólo en exposiciones consideradas suficientemente superiores a la exposición máxima humana, lo que indica poca relevancia para el uso clínico.

Las dosis orales de hasta 400 mg/kg/día (~40,000 veces más altas que la dosis prescrita en un adulto de 50 kg tratado con la mayor concentración de Olopatadina 0.7% disponible comercialmente) resultó en cierta toxicidad general, pero no tuvo ningún efecto en la fertilidad y parámetros reproductivos generales cuando los machos o las hembras fueron tratados antes y durante el apareamiento. No se observaron efectos en el desarrollo embrio-fetal en ratas o conejos tratados con Olopatadina por vía oral, por sonda, a dosis de hasta 600 mg/kg/día y 400 mg/kg/día, respectivamente. Los estudios de toxicidad peri- y postnatal en ratas demostraron toxicidad materna y redujeron la supervivencia y los pesos de los perros a la dosis más alta de 600 mg/kg/día (~60,000 veces más que la dosis prescrita en un adulto de 50 kg tratado con la concentración más alta de Olopatadina 0.7% comercialmente disponible), administrada a la madre durante la gestación tardía y el período de lactancia. La viabilidad de los cachorros y el aumento de peso también se redujeron a niveles de dosis de 60 y 200 mg/kg/día. La olopatadina se detectó en la leche de ratas lactantes después de la administración oral.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de Excipientes

Cloruro de Benzalconio
Edetate Disódico
Povidona
Cloruro de Sodio
Fosfato de Sodio Dibásico, Anhidro
Hidróxido de Sodio y/o Ácido Clorhídrico
Agua Purificada

6.2 Incompatibilidades

No se conocen.

6.3 Precauciones Especiales para Almacenamiento

Conservar a una temperatura no mayor a 30° C.
Descartar 4 semanas después de la primera apertura.

6.4 Naturaleza y Contenido del Envase

Frasco de polietileno de baja densidad (LDPE) DROP-TAINER® (cuentagotas) con tapón de dispensación de polietileno de baja densidad (LDPE) y cierre de polipropileno. Los tamaños de llenado disponibles incluyen: 1.5mL, 2.5 mL, 5 mL y 10 mL.
La caja contiene 1 frasco.

6.5 Instrucciones de Uso y Manipulación <y Eliminación>

Ningún requerimiento especial.

Fabricado por:
Novartis Biociencias S.A.
Av. N. S. da Assunção, 736 São Paulo - SP - Brasil
Industria Brasileira

*Marca de Novartis
®2017 Novartis
30-ago-2017
CCDS TDOC-0050045 V 1.0