

Departamento de Registro Farmacéutico

PATANOL S[®] (clorhidrato de olopatadina al 0,2%)
SOLUCIÓN OFTÁLMICA

Información básica para la prescripción (CDS)

Versión 2.0

AVISO

La Información básica para la prescripción (CDS, *Core Data Sheet*) de Novartis ilustra la posición actual de la empresa con respecto a las características importantes del medicamento, como puede ser la información básica sobre la seguridad según la directriz E2C del ICH.

La CDS de Novartis contiene todos los datos pertinentes relacionados con las indicaciones, la pauta posológica, la farmacología y la información básica sobre la seguridad que Novartis exige que se especifiquen en todos los países donde se registra el producto farmacéutico en cuestión.

Fecha de entrada en vigor: 17 de julio de 2020

N.º de referencia (SLC): No aplicable

Versión del documento: Última

Propiedad de Novartis
Confidencial

No se usará, divulgará, publicará ni dará a conocer
sin el consentimiento de Novartis

1 Marcas comerciales

PATANOL S® 0,2% solución oftálmica

2 Descripción y composición

Forma farmacéutica

Solución oftálmica.

Patanol S®

Solución entre incolora y amarillo pálido.

Sustancias activas

Patanol S

2,22 mg de clorhidrato de olopatadina en un ml de solución (0,2%)

Excipientes

Patanol S

Cloruro de benzalconio, edetato disódico, polividona K 29/32, cloruro de sodio, fosfato de sodio dibásico anhidro, ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio para ajuste de pH, agua purificada c.s.

La información puede diferir en algunos países.

3 Indicaciones

Patanol S

Tratamiento de la picazón ocular asociada con la conjuntivitis alérgica.

4 Posología y administración

Posología

Patanol S

El médico debe indicar la posología y el tiempo de tratamiento apropiado a su caso en particular, no obstante la dosis usual recomendada es: una gota en cada ojo afectado una vez al día .

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No se han llevado a cabo estudios en pacientes con disfunción renal. No hace falta ajustar la pauta posológica en los pacientes con disfunción renal .

Disfunción hepática

No se han llevado a cabo estudios en pacientes con disfunción hepática. No hace falta ajustar la pauta posológica en los pacientes con disfunción hepática .

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

Patanol S

Se han confirmado la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos de 3 años en adelante .

Pacientes geriátricos (a partir de los 65 años)

No hace falta ajustar la pauta posológica en los pacientes de 65 años en adelante .

Modo de administración

- Solo para uso tópico oftálmico. No debe administrarse ni en inyección ni por vía oral.
- Si, tras desenroscar la tapa del frasco, la arandela del precinto de seguridad queda suelta, hay que retirar esta antes de usar el producto.
- Para evitar una posible contaminación, la punta del cuentagotas no debe tocar ninguna superficie. Tampoco debe entrar en contacto con el ojo, ya que podría lesionarlo.
- Aplicando la oclusión nasolagrimal o cerrando los ojos durante 2 minutos se reduce la absorción sistémica, y con ello se puede conseguir que haya menos efectos secundarios sistémicos y una mayor actividad farmacológica local.
- El frasco deberá mantenerse bien cerrado cuando no se esté usando.
- Si se está utilizando más de un medicamento por vía tópica ocular, hay que dejar pasar al menos 5 minutos entre la administración de uno y la del siguiente. Las pomadas oftálmicas deben aplicarse en último lugar.
- Se informará a los pacientes de que no deben utilizar lentes de contacto si tienen el ojo rojo.
- No debe utilizarse Patanol S para tratar la irritación causada por los lentes de contacto.

5 Contraindicaciones

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

6 Advertencias y precauciones

Excipientes especiales

Patanol S contiene cloruro de benzalconio, que puede causar irritación ocular y podría colorear los lentes de contacto blandos. Hay que quitarse los lentes de contacto antes de instilarse Patanol S y no volver a ponérselos hasta 15 minutos después de la instilación .

7 Reacciones adversas

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos (Tabla 7-1) se enumeran por clase de órgano, aparato o sistema (*system organ class*, SOC) del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, dichas reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. A su vez, dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones se presentan por orden de gravedad decreciente. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuente (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara (de $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 7-1 Reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos

Clase de órgano, aparato o sistema	Frecuencia	Reacciones adversas	Patanol	Patanol S	
Trastornos del sistema nervioso	Infrecuentes	Cefalea	X	X	
		Disgeusia	X	X	
Trastornos oculares	Raras	Mareo	X		
	Frecuentes	Molestia ocular	X	X	
		Queratitis punteada	X		
		Queratitis	X		
		Dolor ocular	X		
		Ojo seco	X	X	
		Visión borrosa	X	X	
		Edema palpebral	X		
		Prurito ocular	X	X	
		Secreción ocular	X		
		Hiperemia ocular	X	X	
		Costra en el borde palpebral			X
		Raras	Fotofobia	X	
			Eritema del párpado	X	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Infrecuentes	Sequedad nasal	X	X	
	Raras	Garganta seca			
Trastornos gastrointestinales	Raras	Boca seca		X	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raras	Dermatitis de contacto	X		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Infrecuentes	Fatiga (cansancio)	X		

Reacciones adversas notificadas espontáneamente o registradas en la literatura especializada (frecuencia desconocida)

Desde la autorización de comercialización de Patanol S se han notificado espontáneamente o se han descrito en la literatura especializada las reacciones adversas que se indican a continuación. Dado que se trata de notificaciones voluntarias procedentes de una población cuyo tamaño no se conoce a ciencia cierta, no es posible estimar con fiabilidad la frecuencia de estas reacciones, por lo que esta se clasifica como desconocida. Las reacciones adversas se enumeran por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, dichas reacciones se clasifican por orden de gravedad decreciente.

Tabla 7-2 Reacciones adversas notificadas espontáneamente o registradas en la literatura especializada (frecuencia desconocida)

Clase de órgano, aparato o sistema	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad
Trastornos oculares	Lagrimeo aumentado
Trastornos gastrointestinales	Náuseas

8 Interacciones

No se han descrito interacciones de trascendencia clínica .

9 Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear

9.1 Embarazo

Resumen de los riesgos

Hay pocos datos sobre el uso de la olopatadina en mujeres embarazadas . En estudios llevados a cabo en ratas y conejos que recibieron olopatadina por vía oral no se observó ningún signo de toxicidad embriofetal con dosis hasta 2480 veces superiores a la dosis ocular máxima recomendada en el ser humano (DOMRH) (una gota de solución oftálmica de olopatadina al 0,7% en cada ojo, basada en la superficie corporal [SC]). No se observó disminución del peso fetal en ratas que recibieron dosis hasta 25 veces superiores a la DOMRH basada en la SC.

La exposición sistémica a la olopatadina es insignificante cuando se administra por vía tópica ocular, por lo que no se prevén efectos durante el embarazo, pero no pueden descartarse posibles perjuicios para el feto .

Datos

Datos en animales

En un estudio del desarrollo embriofetal llevado a cabo en ratas, se administró olopatadina (60, 200 y 600 mg/kg/d) por vía oral durante todo el periodo de la organogénesis. Se observaron midriasis, hiperemia y congestión del fondo ocular, y ruidos respiratorios anómalos, en las

madres que recibieron dosis altas; la dosis máxima sin efecto materno observado fue de 60 mg/kg/d (correspondiente a 746 veces la DOMRH basada en la SC). En la progenie se observaron disminución del peso corporal de los fetos vivos y disminución del número de osificaciones con dosis de 600 mg/kg/d (equivalente a 7460 veces la DOMRH basada en la SC). Con 60 mg/kg/d se observó paladar hendido en 2 fetos, pero no así con dosis más altas. El examen externo, óseo y visceral no reveló anomalías relacionadas con la dosis, por lo que la dosis máxima sin efecto observado para la progenie fue de 200 mg/kg/d (equivalente a 2480 veces la DOMRH basada en la SC).

En un estudio del desarrollo embriofetal llevado a cabo en conejos, se administró olopatadina (25, 100 y 400 mg/kg/d) por vía oral durante el periodo de la organogénesis. Se observaron respiración anormal y lagrimeo con la dosis de 400 mg/kg/d, y la dosis máxima sin efecto materno observado fue de 100 mg/kg/d (equivalente a 2480 veces la DOMRH basada en la SC). No se observaron efectos en los fetos, por lo que la dosis máxima sin efecto observado en la progenie fue de 400 mg/kg/d (equivalente a 9950 veces la DOMRH basada en la SC).

En un estudio de toxicidad peri y posnatal llevado a cabo en ratas, se administraron dosis orales de olopatadina de hasta 600 mg/kg/d en la parte final de la gestación y durante toda la lactancia. Se observaron signos de toxicidad materna con la dosis de 600 mg/kg/d. La olopatadina redujo la supervivencia neonatal con dosis de 60 mg/kg/d y el peso corporal de la progenie con dosis de 4 mg/kg/d (50 veces la DOMRH basada en la SC), lo cual se atribuye a la excreción en la leche materna, como se demostró en un estudio de adopción cruzada (véase el apartado 9.2 LACTANCIA. DATOS EN ANIMALES).

9.2 Lactancia

Resumen de los riesgos

No se sabe si la olopatadina se excreta en la leche materna humana tras la administración de Patanol S. No hay datos de los efectos de la olopatadina en los bebés alimentados con leche materna ni sobre la producción de leche. Dados los bajos niveles de olopatadina registrados en el plasma humano tras la administración por vía tópica ocular, se prevé que la concentración de olopatadina que pudiera estar presente en la leche materna sea insignificante. Aun así, puesto que no hay datos de la concentración de olopatadina o sus metabolitos en la leche materna humana tras la administración por vía tópica ocular, no puede descartarse un riesgo para el bebé amamantado .

La olopatadina se excreta en la leche de las ratas lactantes tras la administración oral y se asocia con signos de fetotoxicidad (véase DATOS EN ANIMALES).

Se debe informar a los pacientes de que los antihistamínicos pueden afectar la producción de leche en las mujeres que estén amamantando. Deben tenerse en cuenta los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo y la salud frente a la necesidad clínica de la madre de recibir tratamiento con Patanol S y los posibles efectos adversos de dicho tratamiento sobre el bebé amamantado .

Datos

Datos en animales

En un estudio de adopción cruzada en el que crías de madres no tratadas fueron amamantadas por madres que recibían olopatadina (60 mg/kg/d), las crías dejaron de ganar peso, lo que confirmó que la olopatadina ejercía su efecto a través de la leche.

Tras la administración oral a ratas de 1 mg/kg de olopatadina radiomarcada se observó una significativa excreción de la olopatadina o sus metabolitos en la leche materna, con un cociente leche:plasma ($AUC_{0-\infty}$) de 1,5. Los niveles de radiactividad en la leche alcanzaron el máximo 1 hora después de la administración, aproximadamente, con una vida media de eliminación de 28,3 horas.

9.3 Mujeres y varones con capacidad de procrear

No se han llevado a cabo estudios para evaluar el efecto de la administración de olopatadina sobre la fertilidad humana. En los estudios preclínicos de fertilidad llevados a cabo en animales machos y hembras solo se observaron efectos con dosis considerablemente superiores a la exposición máxima en el ser humano, lo que indica su escasa trascendencia para el uso clínico .

La exposición sistémica a la olopatadina es insignificante cuando esta se administra por vía tópica ocular, por lo que no se prevén efectos sobre la fertilidad humana .

Las mujeres con capacidad de procrear pueden usar olopatadina .

10 Sobredosis

Dadas las características de este preparado, no se prevén efectos tóxicos en caso de sobredosis ocular, ni tampoco por la ingestión accidental del contenido de un frasco .

11 Farmacología clínica

Grupo farmacoterapéutico, código ATC

Grupo farmacoterapéutico: oftalmológicos; descongestivos y antialérgicos; otros antialérgicos.

Código ATC: S01GX09.

Farmacodinámica (FD)

La olopatadina es un potente antialérgico/antihistamínico selectivo que ejerce sus efectos mediante varios mecanismos de acción. Es un antagonista de la histamina (principal mediador de la respuesta alérgica en el ser humano) e impide que esta induzca la producción de citocinas inflamatorias en las células epiteliales de la conjuntiva humana. Según los datos de estudios *in vitro*, puede actuar sobre los mastocitos de la conjuntiva humana para inhibir la liberación de mediadores proinflamatorios. En los pacientes con conductos nasolagrimal permeables, se ha propuesto la administración tópica ocular de olopatadina, solución oftálmica, para reducir los signos y síntomas nasales que acompañan con frecuencia a la conjuntivitis alérgica estacional. No modifica el diámetro pupilar en grado clínicamente significativo .

Farmacocinética (FC)

Absorción

En conejos machos de raza Nueva Zelanda blancos, tras una única instilación bilateral por vía tópica ocular de 1 gota de solución de olopatadina en concentraciones crecientes (al 0,15%, 0,2% y 0,7%), la olopatadina se absorbía en el ojo y tardaba entre 30 minutos y 2 horas ($T_{máx}$) en alcanzar la concentración máxima ($C_{máx}$) en los tejidos oculares. Las concentraciones plasmáticas de olopatadina eran bajas ($C_{máx} < 20$ ng/ml) tras la administración bilateral por vía tópica ocular de solución oftálmica de olopatadina al 0,15%/0,2%/0,7% a conejos .

En la [Tabla 11-1](#) se muestran las concentraciones plasmáticas tras la administración por vía tópica ocular y por vía oral en el ser humano. Comparadas con la exposición tras la administración oral a día 12, las estimaciones de la exposición media muestran que la $C_{máx}$ (1,64 ng/ml) y el AUC_{0-12} (9,68 ng*h/ml) tras múltiples dosis tópicos oculares de olopatadina al 0,77% eran 184 veces y 102 veces inferiores a la $C_{máx}$ (302 ng/ml) y el AUC_{0-12} (987 ng*h/ml) tras múltiples dosis orales de 20 mg de olopatadina. Estos datos indican que con las dosis de solución oftálmica de clorhidrato de olopatadina al 0,77% administradas por vía tópica ocular la exposición sistémica era mucho menor que con dosis orales de 20 mg de clorhidrato de olopatadina.

Tabla 11-1 Comparación entre las concentraciones plasmáticas de olopatadina tras la administración por vía tópica ocular y por vía oral

Vía de administración	Dosis	$C_{máx}$ (ng/ml) Media \pm DE	AUC (ng*h/ml) Media \pm DE
Vía tópica ocular	1 gota de solución al 0,77% en ambos ojos una vez al día durante 6,5 días	1,64 \pm 0,889	9,68 \pm 4,42
	2 gotas de solución al 0,1% en ambos ojos 4 veces al día durante 4 días	0,565 \pm 0,463	1,95 \pm 1,28 ^{*1}
	2 gotas de solución al 0,15% en ambos ojos 2 veces al día durante 14 días	0,76 \pm 0,31	- ^{*2}
	2 gotas de solución al 0,2% en ambos ojos 2 veces al día durante 7 días	0,736 \pm 0,327	3,63 \pm 1,70 ^{*3}
Vía oral	Un comprimido de 20 mg 2 veces al día durante 13,5 días	302 \pm 53	987 \pm 146 ^{*3}

*1: AUC_{0-6} . *2: No se calculó porque el número de muestras era insuficiente. *3: Estimaciones medias del AUC_{0-12} a partir de los valores del día 12.

Distribución

En estudios llevados a cabo en conejos se observó que los tejidos oculares asociados con el lugar de administración, es decir, la conjuntiva y la córnea, eran los que presentaban mayores concentraciones de olopatadina tras la instilación bilateral y única, por vía tópica ocular, de 1 gota de solución de olopatadina de concentraciones crecientes (0,15%, 0,2% y 0,7%) a conejos machos de raza Nueva Zelanda blancos. Las concentraciones de olopatadina en el humor acuoso, la coroides, el complejo iris-cuerpo ciliar y el cristalino aumentaban al aumentar la concentración de la solución de olopatadina. Estudios llevados a cabo en conejos pigmentados de raza holandesa indican que la olopatadina se une en baja proporción a los tejidos que contienen melanina .

Biotransformación y metabolismo

No se han llevado a cabo estudios para investigar el metabolismo de la olopatadina en los tejidos oculares. En el ser humano, sus principales metabolitos tras la administración oral son la olopatadina *N*-desmetilada (M1) y la olopatadina *N*-oxidada (M3). La desmetilación que da lugar al M1 corre a cargo casi exclusivamente de la isoenzima 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4). La olopatadina no inhibe las isoenzimas del citocromo P450, por lo que no se prevé la aparición de interacciones farmacológicas como consecuencia de interacciones metabólicas .

Tras la administración tópica ocular a seres humanos, en todos los sujetos, las concentraciones plasmáticas de olopatadina *N*-desmetilada (M1) estaban por debajo del umbral de cuantificación ($\leq 0,050$ ng/ml) .

Eliminación

No se han llevado a cabo estudios para investigar la excreción de olopatadina en la orina o las heces tras la instilación por vía tópica ocular. En ratas, tras la administración oral de [¹⁴C]olopatadina, esta se eliminaba con rapidez, principalmente por excreción urinaria y biotransformación (metabolismo). En el ser humano, la principal vía de eliminación era la excreción urinaria del fármaco inalterado .

En estudios en los que se investigó la eliminación de la olopatadina en el conejo, las concentraciones de olopatadina en diversos tejidos oculares (humor acuoso, coroides, conjuntiva, córnea y complejo iris-cuerpo ciliar) obtenidas con las distintas concentraciones de solución oftálmica (del 0,1 al 0,7%) disminuían con una vida media inferior a 4,65 horas .

En el ser humano, la vida media plasmática es inferior a 3 horas .

Linealidad o alinealidad

En un estudio de dosis únicas, la olopatadina mostró un aumento de la exposición ($C_{m\acute{a}x}$ y AUC) proporcional a la dosis en los tejidos oculares tras la instilación por vía tópica ocular .

12 Estudios clínicos

Patanol S es un medicamento de uso bien establecido.

13 Datos sobre toxicidad preclínica

Los datos preclínicos no revelaron ningún riesgo especial para los seres humanos tratados con clorhidrato de olopatadina, solución oftálmica, en concentraciones de hasta el 0,7% inclusive, según los estudios habituales de toxicidad con dosis únicas y dosis repetidas, genotoxicidad y carcinogenicidad y los estudios de irritación ocular.

La información sobre la toxicidad embriofetal, perinatal y posnatal figura en el apartado 9 EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR.

14 Información farmacéutica

Incompatibilidades

No se conoce ninguna.

Precauciones especiales de conservación

Patanol S

No conservar a temperaturas superiores a 30 °C.

La información puede diferir en algunos países.

Instrucciones de uso y manipulación

Ninguna especial.

Precauciones especiales de eliminación

Todo el medicamento no utilizado y el material de desecho deben eliminarse de acuerdo con las normas locales.

N/A (17-07-20)

