

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Olopatadina Vir 1 mg/ml colirio en solución

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución contiene 1 mg de olopatadina (como hidrocloreuro).

Excipiente con efecto conocido

Cloruro de benzalconio 0,1 mg/ml

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Colirio en solución (colirio).

Solución incolora y transparente.

El pH de la solución está entre 5,0 y 8,0.

La osmolaridad está entre 260 y 320 mosm/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de los signos y síntomas oculares de la conjuntivitis alérgica estacional.

4.2 Posología y forma de administración

Vía oftálmica

Posología

La dosis es de una gota de Olopatadina dos veces al día (con un intervalo de 12 horas) en el saco conjuntival del ojo(s) afectado(s). El tratamiento puede mantenerse hasta un máximo de cuatro meses, si se considera necesario.

Uso en pacientes de edad avanzada

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica

Olopatadina se puede utilizar en pacientes pediátricos de 3 años o mayores a la misma dosis que en adultos. No se ha establecido la seguridad y eficacia de olopatadina en niños menores de 3 años. No se dispone de datos.

Uso en insuficiencia hepática y renal

No se ha estudiado la olopatadina en forma de colirio en pacientes con insuficiencia hepática o renal. No obstante, no se espera que sea necesario un ajuste de la dosis en insuficiencia hepática o renal (ver sección 5.2).

Forma de administración

Sólo por vía oftálmica.

Después de quitar el tapón, se debe retirar el anillo de plástico del precinto antes de utilizar. Para evitar una posible contaminación de la punta del cuentagotas y de la solución, debe tenerse la precaución de no tocar los párpados, áreas circundantes ni otras superficies con la punta del frasco. Se debe mantener el frasco bien cerrado cuando no se utilice.

Si se emplea más de un medicamento por vía oftálmica, las aplicaciones de los medicamentos deben espaciarse al menos 5 minutos. Las pomadas oftálmicas deben administrarse en último lugar.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Olopatadina es un agente antialérgico/antihistamínico que aunque se administre vía oftálmica se absorbe a nivel sistémico. Debe interrumpirse el tratamiento si aparecen signos de reacciones graves o de hipersensibilidad.

Este medicamento contiene 0.1 mg de cloruro de benzalconio en cada ml de solución.

Los datos limitados disponibles no muestran diferencias en el perfil de acontecimientos adversos observados en niños comparado con los adultos. Sin embargo, generalmente, los ojos en los niños, muestran una reacción más intensa que los ojos de los adultos tras recibir un estímulo. La irritación puede tener un efecto sobre el cumplimiento terapéutico en niños. Se ha notificado que el cloruro de benzalconio puede causar irritación ocular, síntomas de ojo seco y puede afectar a la película lacrimal y a la superficie de la córnea. Debe utilizarse con precaución en pacientes con ojo seco y en pacientes en los que la córnea pueda estar afectada. Se debe vigilar a los pacientes en caso de uso prolongado.

El cloruro de benzalconio puede producir irritación ocular y alterar el color de las lentes de contacto blandas. En caso de que sea necesario utilizar lentes de contacto durante el tratamiento, debe aconsejarse a los pacientes que se retiren las lentes de contacto antes de la aplicación y que esperen 15 minutos antes de volver a colocarlas. Se han notificado casos de queratopatía puntiforme y/o queratopatía ulcerativa tóxica producidos por el cloruro de benzalconio. Puesto que este medicamento contiene cloruro de benzalconio, se aconseja un seguimiento cuidadoso de aquellos pacientes que padezcan ojo seco y que utilicen el producto con frecuencia o durante periodos prolongados; o en aquellas condiciones en las que la córnea esté comprometida. Se debe vigilar a los pacientes en caso de uso prolongado.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones con otros medicamentos.

Los estudios *in vitro* han mostrado que la olopatadina no inhibe reacciones metabólicas que involucran al citocromo P-450 isoenzimas 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4. Estos resultados indican que no es probable que se produzcan interacciones metabólicas al administrar olopatadina conjuntamente con otras sustancias activas.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de olopatadina oftálmica en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción tras administración sistémica (ver sección 5.3).

No se recomienda utilizar olopatadina durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

Los datos disponibles en animales muestran que olopatadina se excreta en la leche tras administración oral (para mayor información ver sección 5.3).

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

No debe utilizarse Olopatadina Vir durante la lactancia.

Fertilidad

No se han realizado estudios para evaluar el efecto de la administración oftálmica de olopatadina sobre la fertilidad en humanos.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Olopatadina Vir sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Como con cualquier colirio, la presencia de visión borrosa transitoria y otras alteraciones visuales pueden afectar la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Si aparece visión borrosa durante la instilación, el paciente debe esperar hasta que la visión sea nítida antes de conducir o utilizar maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En ensayos clínicos realizados en 1680 pacientes, olopatadina se administró de una a cuatro veces al día, en ambos ojos hasta un máximo de cuatro meses como monoterapia o como terapia coadyuvante a loratadina 10 mg. Aunque puede esperarse que aproximadamente un 4,5% de los pacientes experimenten reacciones adversas relacionadas con el uso de olopatadina, sólo un 1,6% de los pacientes abandonaron los ensayos clínicos debido a estas reacciones adversas. Durante los ensayos clínicos no se notificaron reacciones adversas graves oftálmicas ni sistémicas relacionadas con olopatadina. La reacción adversa relacionada con el tratamiento notificada con más frecuencia consistió en dolor ocular, con una incidencia promedio del 0,7%.

Tabla de reacciones adversas

Se han notificado las siguientes reacciones adversas en ensayos clínicos y datos postcomercialización y se clasificaron de acuerdo con 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 $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad, dentro de cada intervalo de frecuencia.

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	rinitis
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida	hipersensibilidad, hinchazón de cara
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	cefalea, disgeusia
	Poco frecuentes	mareo, hipoestesia
	No conocida	somnolencia
Trastornos oculares	Frecuentes	dolor ocular, irritación ocular, ojo seco, sensación anormal en el ojo
	Poco frecuentes	erosión corneal, defecto del epitelio corneal, trastorno del epitelio corneal, queratitis puntiforme, queratitis, manchas corneales, secreción ocular, fotofobia, visión borrosa, agudeza visual disminuida, blefaroespasma, molestia ocular, prurito ocular, folículos conjuntivales, trastorno conjuntival, sensación de cuerpo extraño en los ojos, lagrimeo aumentado, eritema del párpado, edema palpebral, trastorno del párpado, hiperemia ocular
	No conocida	edema corneal, edema ocular, hinchazón ocular, conjuntivitis, midriasis, deterioro visual, costra en margen de párpado
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	sequedad nasal
	No conocida	disnea, sinusitis
Trastornos gastrointestinales	No conocida	náuseas, vómitos,
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Poco frecuentes	dermatitis de contacto, sensación de ardor en piel, piel seca
	No conocida	dermatitis, eritema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	fatiga
	No conocida	astenia, malestar general

En algunos pacientes con córneas dañadas significativamente, muy raramente se han notificado casos de calcificación corneal relacionados con el uso de colirios que contienen fosfatos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

4.9 Sobredosis

No existen datos disponibles en humanos en relación con la sobredosis por ingesta deliberada o accidental. La olopatadina tiene una toxicidad aguda baja en animales. La ingesta accidental del contenido completo de un frasco de Olopatadina daría lugar a una exposición sistémica máxima de 5 mg de olopatadina. De esta exposición resultaría una dosis final de 0,5 mg/kg en un niño de 10 kg, asumiendo una absorción del 100%.

En perros, la prolongación del intervalo QTc se observó solamente tras exposiciones bastante superiores a la exposición máxima en humanos, de lo que se deduce poca importancia clínica. No se observó prolongación significativa del intervalo QTc comparado con placebo, tras la administración de una dosis oral de 5 mg dos veces al día, durante 2,5 días, a 102 voluntarios sanos, jóvenes y pacientes de edad avanzada de ambos sexos. El intervalo de concentraciones plasmáticas pico de olopatadina en estado estacionario (35 a 127 ng/ml) observadas en este estudio representan al menos un margen de seguridad de 70 veces para la olopatadina oftálmica con respecto a los efectos sobre la repolarización cardíaca.

En el caso de sobredosis debe monitorizarse y tratarse adecuadamente al paciente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: oftalmológicos; descongestivos y antialérgicos; otros antialérgicos, Código ATC: S01GX 09

Mecanismo de acción

La olopatadina es un agente antialérgico/antihistamínico potente y selectivo que ejerce su efecto a través de varios mecanismos de acción diferentes. Antagoniza la histamina (mediador primario de las respuestas alérgicas en humanos) y evita que la histamina induzca la formación de citocina inflamatoria por las células epiteliales de la conjuntiva.

Efectos farmacodinámicos

Los datos de estudios *in vitro* sugieren que puede actuar sobre los mastocitos de la conjuntiva humana, para inhibir la liberación de mediadores pro-inflamatorios. En pacientes con el conducto nasolagrimal no obstruido, se observó que la administración oftálmica de Olopatadina Vir reduce los signos y síntomas nasales, que con frecuencia acompañan a la conjuntivitis alérgica estacional. No produce un cambio clínicamente significativo en el diámetro de la pupila.

Eficacia clínica y seguridad

Se ha publicado un artículo recientemente a partir de una búsqueda bibliográfica exhaustiva con información tomada de meta-análisis, revisiones sistemáticas, guías de tratamiento y estudios clínicos en niños y adultos. Los artículos seleccionados evalúan el uso de antihistamínicos intranasales y oculares y su papel en la rinitis alérgica y la conjuntivitis. La opinión de los expertos fue que la olopatadina es significativamente más efectiva que los placebos para aliviar los síntomas de la rinitis alérgica y la conjuntivitis, y es una alternativa viable y una adición al tratamiento principal de estas afecciones con esteroides intranasales y antihistamínicos orales.

Otro artículo revisa múltiples fármacos de acción como azelastina, epinastina, ketotifeno y olopatadina que combinan el efecto antihistamínico, la estabilización de los mastocitos y la acción antiinflamatoria y se convierten en la primera opción para la prevención y el tratamiento de la conjuntivitis alérgica.

La mayoría de los resultados del estudio coinciden en que estos medicamentos son capaces de inhibir la histamina y varios mediadores neoformados, incluyendo citoquinas y productos derivados del ácido araquidónico, de los mastocitos. Sin embargo, los mecanismos de acción aún no se han dilucidado del todo. La mayoría de los resultados de los ensayos clínicos, así como los estudios experimentales *in vivo*, incluido el modelo de provocación conjuntival, apoyan la evidencia de un efecto estabilizador de estos fármacos. Esto apoya el efecto inhibitorio beneficioso de los compuestos de acción múltiple sobre los mediadores pro-inflamatorios liberados de los mastocitos y sugiere la posibilidad de dirigirse a diferentes fases de la reacción alérgica, lo que conduce a una mejora potencial en el tratamiento de los pacientes alérgicos.

Se evaluaron tres estudios pivotaes de provocación del antígeno conjuntival en 278 pacientes. Los resultados de los estudios clínicos demostraron que, cuando los sujetos fueron provocados con antígeno

tanto inicialmente como hasta 8 horas después de la dosis, olopatadina colirio fue significativamente más efectivo que el placebo para prevenir la quemosis, la comezón ocular y el enrojecimiento.

Un estudio aleatorio controlado con placebo evaluó el uso profiláctico olopatadina gotas en 132 pacientes con conjuntivitis alérgica estacional o rinoconjuntivitis. Los resultados demostraron que la olopatadina redujo significativamente (en comparación con el placebo) los efectos de los recuentos de polen sobre la picazón ocular, el enrojecimiento, los estornudos, la secreción nasal y la picazón nasal.

La seguridad de olopatadina colirio 0,1% se evaluó en 15 estudios clínicos en los que se evaluó la seguridad de 1.208 pacientes. Estos estudios incluyeron tres estudios clínicos farmacológicos sobre el nivel plasmático y las lágrimas, tres estudios de comodidad, cinco estudios sobre la provocación conjuntival con el antígeno, un estudio ambiental, un estudio complementario sobre la loratadina y dos estudios adicionales sobre la seguridad. Estos 15 estudios no muestran cambios clínicamente significativos observados en la agudeza visual, el diámetro de la pupila, la respuesta pupilar, la presión intraocular, los parámetros del fondo de ojo dilatado, la química sanguínea, la hematología, el análisis de orina, el pulso o la presión arterial media en los pacientes que reciben gotas olopatadinas.

Tres estudios evaluaron la comodidad del colirio de olopatadina en relación con otros colirios. Cada uno incluía 30 sujetos. Fueron estudios cruzados de dosis única en los que todos los sujetos recibieron todos los medicamentos de prueba, y ciego dosis única porque los sujetos mismos informaron el confort de los medicamentos probados. En un estudio se comparó la olopatadina al 0,1% con el ketorolac al 0,5%. En los otros dos estudios, la olopatadina 0,1% se comparó con el ketorolac 0,5% y la levocabastina 0,05%. Los estudios mostraron que las gotas olopatadinas 0,1% fueron significativamente más cómodas que el ketorolac 0,5% y la levocabastina 0,05%.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Olopatadina VIR en niños menores de 3 años. No hay datos disponibles.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Como otros fármacos administrados vía oftálmica, la olopatadina se absorbe a nivel sistémico. No obstante, la absorción sistémica de la olopatadina administrada vía oftálmica es mínima alcanzando concentraciones plasmáticas que van desde por debajo del límite de cuantificación ($< 0,5$ ng/ml) hasta 1,3 ng/ml. Estas concentraciones son de 50 a 200 veces inferiores a las que se obtienen con dosis orales bien toleradas.

Se han realizado dos estudios farmacocinéticos en 24 voluntarios sanos, dosificados bilateralmente con una solución oftálmica de olopatadina al 0,15% una vez cada 12 horas durante 2 semanas. Los resultados del estudio demostraron que las concentraciones plasmáticas estaban generalmente por debajo del límite de cuantificación del ensayo ($< 0,5$ ng/mL). Los niveles cuantificables de olopatadina se encontraron típicamente dentro de las 2 horas de la dosificación y oscilaron entre 0,5 y 1,3 ng/mL. La vida media en el plasma fue de aproximadamente 3 horas, y la eliminación fue predominantemente a través de la excreción renal.

Distribución

La unión *in vitro* de la olopatadina a la proteína en el suero humano solo y en combinación con fármacos como el maleato de clorfeniramina, el clenbuterol, la predisolona y la teofilina se realizó mediante ultrafiltración. Basándose en los resultados del estudio, se concluyó que la olopatadina no está altamente ligada a una fracción no ligada (fu) del 45%, y que las interacciones medicamentosas basadas en el desplazamiento de la ligadura de proteínas no fueron significativas.

Se demostró que la olopatadina tiene una exposición sistémica baja después de la administración ocular tópica en el hombre.

Los estudios que compararon la farmacocinética de dosis orales de 10 mg de olopatadina en voluntarios jóvenes (edad media 21 años) y ancianos (edad media 74 años) no mostraron diferencias significativas en las concentraciones plasmáticas (AUC), la unión de proteínas o la excreción urinaria de fármacos y metabolitos sin cambios.

Biotransformación

En los estudios farmacocinéticos realizados utilizando la vía oral, la semivida plasmática fue aproximadamente de 8 a 12 horas, y la eliminación fue predominantemente mediante excreción renal. Aproximadamente un 60-70% de la dosis se recuperó en la orina como fármaco sin metabolizar. En la orina se detectaron concentraciones bajas de dos metabolitos, el mono-desmetil y el N-óxido.

El metabolismo hepático representa una pequeña fracción de la eliminación de olopatadina, como lo demuestran los metabolitos N-desmetil- 1.6%, y N-óxido 4.1%, de la recuperación urinaria.

Eliminación

La vida media de la olopatadina en el plasma fue de aproximadamente ocho a 12 horas. De los estudios farmacocinéticos orales, y la eliminación fue predominantemente a través de la excreción renal. Dado que la olopatadina se excreta en la orina principalmente como sustancia activa inalterada, el deterioro de la función renal altera la farmacocinética de la olopatadina con concentraciones plasmáticas máximas 2,3 veces mayores en pacientes con insuficiencia renal grave (depuración media de la creatinina de 13,0 ml/min) en comparación con adultos sanos. Después de una dosis oral de 10 mg en pacientes sometidos a hemodiálisis (sin producción urinaria), las concentraciones de olopatadina en plasma fueron significativamente inferiores en el día de la hemodiálisis que en el día de la no hemodiálisis, lo que sugiere que la olopatadina puede eliminarse mediante hemodiálisis.

Se ha realizado un estudio sobre insuficiencia renal tras la administración oral de olopatadina en pacientes con insuficiencia renal grave. Los resultados indican que en estos pacientes cabe esperar concentraciones plasmáticas algo más elevadas de Opatanol . Como las concentraciones plasmáticas alcanzadas tras la administración oftálmica de olopatadina son de 50 a 200 veces inferiores que las obtenidas con dosis orales bien toleradas no cabe esperar que se necesite un ajuste de dosis en pacientes ancianos ni en pacientes con insuficiencia renal. Debido a que el metabolismo hepático es una vía de eliminación secundaria, no cabe esperar que sea necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos, según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción.

Estudios en animales han mostrado una reducción en el crecimiento de las crías lactantes de hembras que recibieron dosis sistémicas de olopatadina muy por encima del nivel máximo recomendado para el uso oftálmico en humanos. Se ha detectado olopatadina en la leche de ratas lactantes tras administración oral.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de benzalconio
hidrogenofosfato de sodio anhidro (E339)
cloruro de sodio

ácido clorhídrico (E507) (para ajustar pH)
hidróxido de sodio (E524) (para ajustar pH)
agua

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

3 años.

Periodo de validez después de la primera apertura

Desechar 4 semanas después de la primera apertura del envase.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Fascos de 5 ml de polietileno de baja densidad (LDPE) blanco con boquilla de LDPE translúcida y tapa de polietileno de alta densidad (HDPE) blanca.

Envases que contienen 1 o 3 fascos de 5 ml. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local..

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Industria Química y Farmacéutica VIR, S.A.
C/ Laguna 66-70, Polígono Industrial URTINSA II
28923 Alcorcón (Madrid)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Febrero 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2019

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) www.aemps.gob.es