

Folleto de Información al Profesional

PAZEO* Solución Oftálmica 0,7%

Olopatadina clorhidrato

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PAZEO Solución Oftálmica 0,7%

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada mL de PAZEO Solución Oftálmica 0,7% contiene:

Activos: clorhidrato de olopatadina 7,76 mg (equivalente a 7,0 mg de olopatadina)

Preservante: Cloruro de benzalconio 0,015%

Excipientes: Hidroxipropil gamma ciclodextrina, povidona, polietilenglicol 400, hipromelosa, ácido bórico, manitol, hidróxido de sodio y /o ácido clorhídrico (para ajuste de pH), agua purificada c.s.

3- FORMA FARMACÉUTICA

Solución oftálmica.

Incolora o de color amarillo claro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones Terapéuticas

PAZEO Solución Oftálmica 0,7% está indicado para el tratamiento de la picazón ocular asociada con la conjuntivitis alérgica.

4.2 Posología y forma de administración

Una gota en cada ojo afectado una vez al día.

Uso pediátrico

La seguridad y eficacia se ha establecido en pacientes pediátricos mayores de 2 años.

Uso geriátrico

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

Poblaciones especiales

PAZEO Solución Oftálmica 0,7% no ha sido estudiado en pacientes con enfermedad renal o hepática. Sin embargo, no se espera que sea necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Forma de administración

- Sólo para uso tópico ocular. No para inyección o uso oral.
- Después de retirar la tapa de la botella, si el sello tiene evidencia de estar suelto por manipulación, retírelo 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, áreas circundantes, u otras superficies con la punta del gotero de la botella.
- Mantenga la botella bien cerrada cuando no esté en uso.
- Si se está utilizando más de un producto oftálmico, los productos deben ser administrados con al menos 5 minutos de separación. Los ungüentos deben administrarse al final.
- Se debe informar a los pacientes de no usar lentes de contacto si su ojo está enrojecido.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes.

4.4 Advertencias y precauciones especiales en el uso del producto

PAZEO Solución Oftálmica 0,7% contiene cloruro de benzalconio que puede causar irritación ocular y se sabe que altera el color de los lentes de contacto blandos. Evite el contacto con los lentes de contacto blandos. Se debe instruir a los pacientes a que se retiren los lentes de contacto antes de aplicarse PAZEO Solución Oftálmica 0,7% y esperar al menos 15 minutos antes de reinsertarlos.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Clínicamente no se han descrito interacciones importantes.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

No se han realizado estudios para evaluar el efecto de la administración oftálmica de olopatadina en la fertilidad humana. En los estudios no clínicos de fertilidad en animales machos y hembras, los efectos sólo fueron observados en dosis consideradas lo suficientemente excesivas a la exposición máxima en humanos lo que indica poca relevancia para su uso clínico. (Ver sección 5.3)

No se observaron efectos en la fertilidad humana ya que la exposición sistémica a Olopatadina es insignificante por vía tópica ocular (AUC_{0-6} de 9,7 ng*h/mL en los seres humanos que se administró 1 gota en ambos ojos de la solución oftálmica de Olopatadina, (0,7%) una vez al día durante 6,5 días).

PAZEO Solución Oftálmica 0,7% puede ser utilizado en mujeres embarazadas.

Embarazo

No existen datos, o son limitados, sobre el uso de PAZEO Solución Oftálmica 0,7%, en mujeres embarazadas. En los estudios no clínicos de reproducción de desarrollo de toxicidad, los efectos fueron observados sólo a dosis consideradas excesivas para la exposición humana, lo que indica poca relevancia para su uso clínico. (Ver sección 5.3)

No se esperan efectos durante el embarazo ya que la exposición sistémica a la Olopatadina es insignificante por vía tópica ocular (AUC_{0-6} de 9,7 ng*h/mL en los seres humanos a quienes se administró 1 gota en ambos ojos de la solución en gotas para ojos Olopatadina, (0,7%) una vez al día por 6,5 días).

PAZEO Solución Oftálmica 0,7% puede ser usado en mujeres embarazadas sólo si el potencial beneficio para la madre justifica el potencial riesgo para el feto. (Vea 5.2 Propiedades farmacocinéticas y 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad)

Lactancia

La información fármaco dinámica/toxicológica en animales ha demostrado la excreción de metabolitos de olopatadina en la leche luego de la administración sistémica de una alta dosis de Olopatadina (vea la sección 5.3). La radiactividad ha sido identificada en la leche de ratas lactantes en concentraciones de 0,33 a 4,28 veces más que en la de las concentraciones plasmáticas (1,184 ng*h/mL AUC_{0-24} en plasma de rata lactante) luego de la administración oral de un 1 mg/kg de ^{14}C -Olopatadina.

Basado en el bajo nivel de Olopatadina presente en el plasma humano tras la administración tópica ocular (AUC_{0-6} de 9,7 ng*h/mL en los seres humanos se administra 1 gota de la solución para ojos Olopatadina (0,7%) en ambos ojos una vez al día durante 6,5 días), se espera que la concentración de Olopatadina potencialmente presente en la leche materna sea insignificante. Sin embargo, como no hay datos disponibles sobre la concentración de Olopatadina o sus metabolitos en la leche materna después de la administración ocular tópica, no puede ser excluido un riesgo para el lactante.

Los pacientes deben estar informados de que los antihistamínicos pueden afectar la producción de leche de una madre lactante. Antes de prescribir PAZEO Solución Oftálmica 0,7% a una madre lactante, el médico debe sopesar el potencial beneficio para la madre contra el potencial riesgo para el lactante. (Vea 5.2 Propiedades farmacocinéticas y 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad)

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias

La olopatadina es un antihistamínico no sedante. Visión borrosa temporal tras la administración de PAZEO Solución Oftálmica 0,7% y otras alteraciones visuales pueden afectar la capacidad de conducir o manipular máquinas. Si aparece visión borrosa tras la instilación, el paciente deberá esperar hasta que la visión sea nítida antes de conducir o utilizar maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Estudios clínicos

Se han reportado las siguientes reacciones adversas durante los estudios clínicos con PAZEO Solución Oftálmica 0,7% y se clasifican de acuerdo a la siguiente convención: Muy común ($\geq 1/10$), común (\geq

1/100 a <1/10), poco común ($\geq 1 / 1.000$ a <1/100), raras ($\geq 1 / 10.000$ a <1 / 1.000) y muy raras (<1 / 10.000). Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Clasificación por órganos y sistemas	Término Preferido MedDRA (v. 17.0)
Alteraciones en el sistema nervioso	<i>Común:</i> Disgeusia <i>Poco común:</i> Dolor de cabeza
Alteraciones oculares	<i>Común:</i> Ojo seco, visión borrosa, sensación anormal en el ojo. <i>Poco común:</i> Dolor en el ojo, irritación en el ojo, prurito ocular, hiperemia ocular, formación de costras borde del párpado.
Alteraciones respiratorias, torácicas y mediastínicas	<i>Poco común:</i> Garganta seca.

4.9 Sobredosis

Debido a las características de esta formulación, no se esperan efectos tóxicos con la sobredosis ocular de este producto, ni ante la ingestión accidental del contenido de una botella.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros antialérgicos.

Código ATC: S01GX09

La olopatadina es un agente antialérgico/antihistamínico que ejerce sus efectos a través de múltiples mecanismos de acción. Antagoniza a la histamina (primer mediador de la respuesta alérgica en humanos) y previene la producción de citoquina inflamatoria inducida por histamina en las células epiteliales de la conjuntiva. Los datos de estudios in vitro sugieren que puede actuar sobre los mastocitos conjuntivales humanos para inhibir la liberación de mediadores pro-inflamatorios. En pacientes con conductos nasolacrimales no obstruidos, se ha sugerido que la administración ocular tópica de olopatadina reduce los signos y síntomas nasales que frecuentemente acompañan la conjuntivitis alérgica estacional. Esto no produjo cambios clínicamente relevantes en el diámetro de la pupila.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La solución oftálmica de Olopatadina, fue absorbida dentro del ojo y alcanzó niveles máximos (Cmax) dentro de los 30 minutos a 2 horas (Tmax) en los tejidos oculares luego de una única instilación ocular

tópica bilateral de 1 gota, incrementando fuertemente la dosis de solución oftálmica de olopatadina (0,15%, 0,2% y 0,7%) en conejos machos blancos de Nueva Zelanda. Los niveles plasmáticos de olopatadina fueron bajos ($C_{m\acute{a}x} < 20\text{ng/mL}$) después de la administración ocular tópica bilateral de olopatadina solución oftálmica (0,15%, 0,2% y 0,7%) a los conejos.

En los seres humanos, los niveles plasmáticos después de la administración ocular tópica de la solución oftálmica de olopatadina (2 gotas al 0,1% en los dos ojos, cuatro veces al día, por 4 días; 2 gotas al 0,15% en los dos ojos, dos veces al día, por 14 días; 2 gotas al 0,2% en ambos ojos, dos veces al día, por 7 días; 1 gota al 0,77% en cada ojo durante 7 días) y la administración oral de Olopatadina (20 mg, dos veces al día, por 13.5 días) se muestran en la Tabla 5.2.-1.

En comparación con la exposición de la administración oral al día 12, las principales estimaciones de exposición muestran que la $C_{m\acute{a}x}$ de Olopatadina (1,64 ng/mL) y AUC_{0-12} (9.68 ng*h/mL) después de múltiples dosis oculares tópicas al 0,77% fue 184 veces y 102 veces menor que la $C_{m\acute{a}x}$ (302 ng/mL) y AUC_{0-12} (987 ng*h/mL) después de múltiples dosis orales de 20 mg de Olopatadina. Estos datos indican que las dosis oculares tópicas de Olopatadina (0,7%) tienen un amplio margen de seguridad, ya que dio lugar a una exposición sistemática que es mucho menor que aquella después de las dosis orales de 20 mg de olopatadina.

Tabla 5.2-1 Comparación de la concentración plasmática de Olopatadina después de la administración ocular tópica y oral

Vía de Administración	Dosis	$C_{m\acute{a}x}$ (ng/mL) Media \pm DE	AUC (ng*h/mL) Media \pm DE
Ocular tópica	1 gota 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 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 al 0,15% en ambos ojos, dos veces al día, durante 14 días	0,76 \pm 0,31	- ^{*2}
	2 gotas al 0,2% en ambos ojos, dos veces al día, durante 7 días	0,736 \pm 0,327	3,63 \pm 1,70 ^{*3}
Oral	Tableta de 20 mg dos veces al día, durante 13,5 días	302 \pm 53	987 \pm 146 ^{*3}

*1: AUC_{0-6}

*2: No fue calculado debido a insuficiencias de muestras

*3: AUC_{0-12} media estimada del día 12

Distribución

Los estudios en conejos muestran que los tejidos oculares asociados con el lugar de la dosificación, es decir, la conjuntiva y la córnea, tenían las mayores concentraciones de Olopatadina después de una única instilación ocular tópica bilateral de 1 gota incrementando fuertemente la dosis de olopatadina solución oftálmica (0,15%, 0,2% y 0,7%) en conejos machos blancos de Nueva Zelanda. Las

Concentraciones de Olopatadina en el humor acuoso, coroides, ICB y cristalino aumenta con concentraciones crecientes de Olopatadina solución oftálmica. Los estudios realizados en conejos indican un bajo grado de unión a los tejidos pigmentados de melanina.

Biotransformación/Metabolismo

No se han realizado estudios para investigar el metabolismo de olopatadina en los tejidos oculares ya que los estudios toxicológicos y clínicos han demostrado que es seguro y eficaz. Los principales metabolitos de olopatadina después de la administración oral en humanos son N-desmetil olopatadina (M1) y N-óxido olopatadina (M3). N-desmetil olopatadina (M1) es casi exclusivamente desmetilado por la isozima 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4). La olopatadina no fue un inhibidor de las isozimas del citocromo P450 por lo tanto no se esperan interacciones fármaco-fármaco debido a interacciones metabólicas.

En los seres humanos, luego de la administración ocular tópica, el metabolito n-desmetil olopatadina no fue cuantificable (≤ 0.050 ng/mL) en muestras plasmáticas en todos los sujetos.

Excreción/Eliminación

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

Los estudios realizados para investigar la eliminación de la Olopatadina en conejos mostró concentraciones de Olopatadina en diversos tejidos oculares (humor acuoso, la coroides, la conjuntiva, córnea, e ICB) sobre dosis fuertes (solución oftálmica de olopatadina de 0,1 a 0,7%) disminuyeron con una vida media menor de 4,65 horas.

En seres humanos, la vida media en el plasma sistémico fue menor de 3 horas.

Linealidad/no linealidad

En un estudio de dosis única, Olopatadina mostró un incremento de exposición en tejidos oculares proporcional (C_{max} y AUC) a la dosis luego de la administración ocular tópica.

5.3 Datos preclínicos de seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos tratados con solución oftálmica de Olopatadina, en concentraciones de hasta e incluyendo el 0,7% según los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

Los efectos en estudios no clínicos de toxicidad reproductiva y del desarrollo fueron encontrados sólo a exposiciones consideradas suficientemente excesivas sobre la exposición máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso clínico.

Dosis orales de hasta 400 mg/kg/día (~40.000 veces mayor que la dosis máxima de olopatadina solución oftálmica que se encuentra en el mercado, 0,7%, prescrita a un adulto de 50 Kg) dieron como resultado toxicidad general, pero sin efectos sobre la fertilidad y los parámetros reproductivos generales, ya sea cuando fueron tratados en machos o hembras, antes y durante el apareamiento.

No se observaron efectos en el desarrollo embrio-fetal en ratas o conejos tratados con olopatadina de forma oral, por sonda, en dosis de hasta 600 mg/kg/día y 400 mg/kg/día, respectivamente. Estudios de toxicidad peri y post natal en ratas demostraron toxicidad materna, y disminución de la sobrevivencia de las crías y sus pesos a las dosis más altas de 600/kg/día (~60.000 veces mayor que la dosis máxima de olopatadina solución oftálmica que se encuentra en el mercado, 0,7%, prescrita a un adulto de 50 Kg) administrada a las madres durante la gestación y lactancia. La viabilidad de las crías y aumento de peso también disminuyeron a dosis entre 60 a 200 mg/kg/día. Olopatadina fue detectada en la leche de ratas lactantes después de la administración oral.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de Excipientes

Hidroxiopropil-Gamma-Ciclodextrina

Povidona

Polietilenglicol

Hipromelosa

Ácido bórico

Manitol

Cloruro de benzalconio

Hidróxido de sodio

Ácido clorhídrico

Agua purificada

6.2 Incompatibilidades

Ninguna conocida

6.3 Duración

Desechar después de 4 semanas desde la fecha de apertura

No utilizar después de la fecha de vencimiento indicada en el estuche

6.4 Precauciones especiales de conservación

Almacenar a no más de 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido de envase

Botella de polietileno de baja densidad (LDPE) con dispensador de LDPE y tapa de polipropileno.

El envase contiene 1 frasco.

6.6 Instrucciones de uso, manipulación y eliminación

Ningún requerimiento especial

Cualquier residuo de producto farmacéutico debe eliminarse de acuerdo con las normativas locales.

Registro I.S.P n° F-XXXXX

Venta bajo receta médica en establecimientos tipo A

Fabricado por: Alcon Laboratories, Inc., Fort Worth, TX 76134, Estados Unidos.

Importado por: Alcon Laboratorios Chile Ltda., Rosario Norte 615 piso 10, Las Condes, Santiago, Chile

Distribuido por: Kuehne + Nagel Ltda. Carlos Fernández 260, Santiago, por cuenta de Alcon Laboratorios Chile Ltda.

*** Marca de Novartis**

©XXXX Novartis