

CLORIDRATO DE OLOPATADINA

RANBAXY FARMACÊUTICA LTDA

Solução oftálmica estéril

1,11 mg/mL

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

cloridrato de olopatadina
Medicamento Genérico Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÃO

Cloridrato de olopatadina 1,11 mg/mL em embalagem contendo 1 frasco com 5 mL de solução oftálmica estéril.

USO TÓPICO OCULAR
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 ANOS DE IDADE**COMPOSIÇÃO**

Cada mL (32 gotas) contém:

1,11 mg de cloridrato de olopatadina (equivalente a 1 mg de olopatadina base), ou seja, contém 0,04 mg cloridrato de olopatadina (0,03 mg de olopatadina base) por gota.

Veículo constituído por: cloreto de benzalcônio, fosfato de sódio dibásico, cloreto de sódio, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para injetáveis.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Cloridrato de olopatadina solução oftálmica é indicado para o tratamento dos sinais e sintomas da conjuntivite alérgica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os resultados de um estudo¹ clínico demonstraram que cloridrato de olopatadina solução oftálmica foi eficaz no tratamento dos sinais e sintomas da conjuntivite alérgica quando administrado 2 vezes por dia por até 6 semanas. Os resultados de estudos realizados expõem a conjuntiva a antígenos, imediatamente e até 8 horas após a administração de cloridrato de olopatadina solução oftálmica, demonstraram que este foi significativamente mais eficaz do que seu veículo na prevenção do prurido ocular associado com conjuntivite alérgica.

Foi realizado um estudo onde a eficácia do cloridrato de olopatadina solução oftálmica foi avaliada usando o modelo de Desafio alérgico conjuntival (CAC). O modelo (CAC) é um modelo reprodutível para avaliar agentes antialérgicos oculares. É um modelo clinicamente relevante porque a administração de uma quantidade pré-determinada de alérgeno no olho inicia a cascata de eventos que ocorrem naturalmente em conjuntivite alérgica.

Nesse estudo observaram-se pontuações com significância estatística inferiores de ambos, prurido ocular e vermelhidão que foram associadas ao pré-tratamento com 0,1% de olopatadina, quando comparado com o tratamento com placebo em todas as avaliações após os desafios de 27 minutos e 8 horas.

Com base nos resultados deste estudo, concluiu-se que a olopatadina solução oftálmica 0,1 % é segura e eficaz no tratamento da conjuntivite alérgica e tem uma longa duração da ação de pelo menos 8 horas.

Referências bibliográficas

1. Abelson MB. Avaliação da olopatadina, um novo agente anti-alérgico oftálmico com dupla atividade, usando o modelo de desafio com o alérgeno da conjuntiva. 1998. Ann Allergy Asthma Immunol 81: 211-218.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Olopatadina é um inibidor da liberação de histamina e antagonista relativamente seletivo do receptor H1 de histamina, que inibe a reação de hipersensibilidade imediata tipo 1 in vivo e in vitro, incluindo os efeitos induzidos da inibição da histamina nas células epiteliais da conjuntiva humana. A olopatadina é isenta de efeitos sobre os receptores alfa-adrenérgicos, da dopamina e muscarínicos tipo 1 e 2. Dados de estudos in vitro sugerem que a olopatadina pode atuar nos mastócitos da conjuntiva humana para inibir a liberação de mediadores pró-inflamatórios. Não produz uma mudança clinicamente significativa no diâmetro da pupila.

Absorção:

A olopatadina foi absorvida pelo olho e atingiu os níveis máximos (C_{max}) em 30 minutos a 2 horas (T_{max}) nos tecidos oculares após instilação ocular tópica única bilateral de 1 gota de doses crescentes de olopatadina (0,15%, 0,2% e 0,7%) em coelhos machos brancos da Nova Zelândia (NZW). Os níveis plasmáticos de olopatadina em coelhos estavam baixos ($C_{max} < 20$ ng/mL) após a administração ocular tópica bilateral de 0,15% / 0,2% / 0,7% de solução oftálmica de olopatadina.

Após administração tópica ocular no homem, a olopatadina demonstrou ter baixa exposição sistêmica. Em dois estudos em voluntários normais (totalizando 24 pacientes), aos quais foi administrada solução oftálmica de olopatadina 0,15%,

nos dois olhos, uma vez a cada 12 horas durante 2 semanas, foram encontradas concentrações plasmáticas geralmente abaixo do limite quantitativo do ensaio (< 0,5 ng/mL).

Distribuição:

Estudos em coelhos mostram que os tecidos oculares associados ao local de administração, ou seja, conjuntiva e córnea, tiveram as maiores concentrações de olopatadina após instilação ocular tópica única bilateral de 1 gota de doses crescentes de olopatadina (0,15%, 0,2% e 0,7%) em coelhos machos brancos da Nova Zelândia (NZW). As concentrações de olopatadina no humor aquoso, coróides, ICB e cristalino aumentam com o aumento das concentrações de olopatadina. Estudos realizados em coelhos holandeses pigmentados indicaram um baixo grau de ligação aos tecidos pigmentados de melanina.

As amostras nas quais a olopatadina era quantificável foram tipicamente encontradas dentro de 2 horas após a administração e variaram de 0,5 a 1,3 ng/mL.

Biotransformação/metabolismo:

Não foram realizados estudos para investigar o metabolismo da olopatadina nos tecidos oculares. Os principais metabólitos da olopatadina após administração oral em humanos são N-desmetil Olopatadina (M1) e Olopatadina N-óxido (M3). A N-desmetil Olopatadina (M1) é quase exclusivamente desmetilada pela isoenzima 3A4 do citocromo P-450 (CYP3A4). A olopatadina não foi um inibidor das isoenzimas do citocromo P-450 e, portanto, não eram esperadas interações medicamentosas devido a interações metabólicas.

Em humanos, após administração ocular tópica, o metabólito N-desmetil da Olopatadina (M1) não foi quantificável (\leq 0,050 ng / mL) na amostra de plasma em todos os indivíduos.

Eliminação:

Não foram realizados estudos para investigar a excreção de olopatadina na urina ou fezes após instilação ocular tópica.

Em ratos, após administração oral do ativo marcado, a olopatadina foi rapidamente eliminada do corpo, principalmente por excreção urinária e biotransformação (metabolismo). Em humanos, a excreção urinária do fármaco inalterado foi a principal via de eliminação.

Estudos conduzidos para investigar a eliminação de olopatadina em coelhos mostraram que as concentrações de olopatadina em vários tecidos oculares (humor aquoso, coróide, conjuntiva, córnea e ICB) ao longo das dosagens (0,1 a 0,7% de solução oftálmica) diminuíram com uma meia-vida de menos de 4,65 horas.

A meia-vida no plasma foi de aproximadamente 3 horas e a eliminação foi predominantemente através da excreção renal. Aproximadamente 60-70% da dose foi recuperada na urina como droga original. Dois metabólitos, o monodesmetil e o N-óxido foram detectados em baixas concentrações na urina.

O tempo médio estimado para o medicamento começar a agir é de 3 minutos, como visto no modelo de desafio alérgico conjuntival (CAC), onde uma quantidade predeterminada de alérgeno foi administrada no olho 27 minutos e 8 horas após a administração de cloridrato de olopatadina.

Linearidade / não linearidade:

Em um estudo de dose única, a olopatadina mostrou um aumento proporcional à dose para exposição (C_{max} e AUC) nos tecidos oculares após a instilação ocular tópica.

Dados pré-clínicos:

Os dados pré-clínicos não revelam riscos especiais para os seres humanos tratados com cloridrato de olopatadina solução oftálmica com base em estudos convencionais de segurança toxicidade de dose única, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogênico e em estudos de irritação ocular.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para pessoas que tenham hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer excipiente.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Cloridrato de olopatadina solução oftálmica contém cloreto de benzalcônio que pode causar irritação ocular e pode alterar a coloração das lentes de contato gelatinosas. Evitar o contato com lentes de contato gelatinosas. Os pacientes devem ser instruídos a remover as lentes de contato antes da aplicação de cloridrato de olopatadina solução oftálmica e esperar por pelo menos 15 minutos antes de recolocá-las.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

A olopatadina é um anti-histamínico não sedativo. Turvação transitória da visão após o uso do colírio, ou outros distúrbios visuais podem afetar a capacidade de dirigir ou operar máquinas. Se a visão turvar após a administração, o paciente deve

esperar até que a visão normalize antes de dirigir ou operar máquinas.

Fertilidade, gravidez e lactação

Fertilidade

Não foram realizados estudos para avaliar os efeitos da administração de olopatadina sobre a fertilidade humana. Foram observados efeitos em animais machos e fêmeas em estudos pré-clínicos de fertilidade apenas em doses consideradas suficientemente em excesso em relação à exposição máxima humana, indicando relevância baixa ao uso clínico. Não se pode prever nenhum efeito sobre a fertilidade humana uma vez que a exposição sistêmica da olopatadina é desprezível pela via tópica ocular (AUC_{0-6} de 9,7 ng.hr/mL em humanos administrado uma gota de 0,77% de olopatadina em ambos os olhos uma vez ao dia por 6,5 dias). A olopatadina pode ser utilizada por mulheres com potencial de engravidar.

Gravidez

Há quantidade limitada de dados sobre a utilização de olopatadina em mulheres grávidas.

Estudos em ratos e coelhos nos quais a olopatadina foi administrada por via oral não mostraram qualquer toxicidade embriofetal até 2.480 vezes a dose ocular humana máxima recomendada (MROHD) (uma gota de solução oftálmica de olopatadina a 0,7% em cada olho, com base na área de superfície corporal (BSA)). A redução do peso fetal não foi observada em ratos até 25 vezes a MROHD, com base na BSA.

Não se pode prever nenhum efeito sobre a gravidez uma vez que a exposição sistêmica da olopatadina é desprezível pela via tópica ocular (AUC_{0-6} de 9,7 ng.hr/mL em humanos administrado uma gota de 0,77% de olopatadina em ambos os olhos uma vez ao dia por 6,5 dias). Portanto, a possibilidade de lesão ao feto não pode ser excluída.

Este medicamento pertence à categoria C de risco de gravidez, logo, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Dados de animais

Em um estudo de desenvolvimento embriofetal (EFD) em ratos, a olopatadina (60, 200 e 600 mg / kg / dia) foi administrada por via oral durante todo o período de organogênese. Midríase, hiperemia e congestão do fundo ocular, sons respiratórios anormais foram observados em mães tratadas com doses altas e o nível de dose sem efeito materno foi de 60 mg / kg / dia (correspondendo a 746 vezes o MROHD, com base na BSA). Na prole, a diminuição no peso corporal de fetos vivos e a diminuição no número de ossificação foram observadas com 600 mg/kg/dia (correspondendo a 7.460 vezes o MROHD, com base na BSA). Com 60 mg/kg/dia, a fenda palatina foi observada em 2 fetos, mas não em doses mais altas. Nenhuma anormalidade relacionada à dose foi observada no exame externo, esquelético e visceral e, portanto, a dose sem efeito para a prole foi de 200 mg/kg/dia (correspondendo a 2.480 vezes a MROHD, com base na BSA).

Em um estudo de EFD de coelho, a olopatadina (25, 100 e 400 mg/kg/dia) foi administrada por via oral durante o período de organogênese. Respiração anormal e lacrimejamento foram observados na dose de 400 mg/kg/dia e o nível de dose materna sem efeito foi de 100 mg/kg/dia (correspondendo a 2.480 vezes a MROHD, com base na BSA).

Nenhum efeito sobre os fetos foi observado e, portanto, a dose sem efeito para a prole foi de 400 mg/kg/dia (correspondendo a 9.950 vezes o MROHD, com base na BSA).

Em um estudo de toxicidade peri/pós-natal, os ratos receberam doses orais de olopatadina até 600 mg/kg/dia durante o final da gestação e durante a lactação. Foi observada toxicidade materna em 600 mg/kg/dia. A olopatadina diminuiu a sobrevivência neonatal com 60 mg/kg/dia e reduziu o ganho de peso corporal na prole com 4 mg/kg/dia (50 vezes o MROHD, com base na BSA), que é atribuído ao leite, conforme demonstrado em um estudo de adoção cruzada.

Lactantes

Não se sabe se a olopatadina é transferida para o leite humano após a administração de cloridrato de olopatadina solução oftálmica.

Não existem dados sobre os efeitos da olopatadina na criança amamentada ou na produção de leite. Com base no nível baixo de olopatadina presente no plasma humano após administração tópica ocular (AUC_{0-6} de 9,7 ng.hr/mL em humanos administrado uma gota de 0,77% de olopatadina em ambos os olhos uma vez ao dia por 6,5 dias), espera-se que a concentração de olopatadina potencialmente presente no leite materno seja desprezível. No entanto, como não há dados disponíveis sobre a concentração de olopatadina/metabólitos no leite materno após a administração tópica ocular, não se pode excluir risco à criança amamentada.

A olopatadina é transferida para o leite de ratas lactantes após administração oral e foi associada a toxicidade fetal.

Os pacientes devem e informados que anti-histamínicos podem afetar a produção de leite em mulheres que estão amamentando. Os benefícios da amamentação para o desenvolvimento e a saúde devem ser considerados juntamente com a necessidade clínica da mãe de cloridrato de olopatadina solução oftálmica e quaisquer efeitos adversos potenciais na criança amamentada.

Dados de animais

Em um estudo de adoção cruzada em que filhotes de mães não tratadas foram amamentados por mães tratadas com

olopatadina (60 mg/kg/dia), o ganho de peso corporal dos filhotes foi suprimido, confirmando que o efeito da olopatadina se deu através do leite.

A administração oral de 1 mg/kg de olopatadina radiomarcada em ratos demonstrou que a olopatadina e/ou seus metabólitos foram significativamente transferidos para o leite com relação leite: plasma ($AUC_{0-\infty}$) de 1,5. Os níveis máximos de radioatividade no leite foram determinados por volta de 1 hora após a dose, com meia-vida de eliminação de 28,3 horas.

Populações especiais:

Insuficiência renal:

Não foram realizados estudos em pacientes com insuficiência renal. Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com insuficiência renal.

Insuficiência hepática:

Não foram realizados estudos em pacientes com insuficiência hepática. Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com insuficiência hepática.

Pacientes pediátricos (abaixo de 18 anos):

A segurança e eficácia foram estabelecidas em pacientes pediátricos com 3 anos de idade ou mais.

Pacientes geriátricos (acima de 65 anos):

Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com 65 anos de idade ou mais.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram descritas interações medicamentosas clinicamente relevantes.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar o frasco de cloridrato de olopatadina solução oftálmica em temperatura ambiente entre 15 e 30°C. A validade do produto é de 24 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original. Após aberto, válido por 30 dias.

Cloridrato de olopatadina solução oftálmica é uma solução límpida ou ligeiramente opalescente, incolor a amarelo claro, isenta de partículas visíveis, contida em frasco plástico opaco branco de 5 mL com tampa de cor branca.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Para evitar possível contaminação do frasco, mantenha a ponta do frasco longe do contato com qualquer superfície. A ponta do conta gotas também não deve entrar em contato com os olhos, pois pode causar ferimentos aos olhos. Recomenda-se oclusão nasolacrimal ou fechamento delicado da pálpebra após a administração. Isso pode reduzir a absorção sistêmica de colírios e resultar em uma diminuição nas reações adversas sistêmicas e aumentar a ação local.

Para a instilação do medicamento, o frasco deve ser posicionado com ângulo de 45°.

A dose recomendada é uma gota em cada olho afetado, duas vezes por dia num intervalo de 6 a 8 horas. A duração do tratamento é de 6 semanas.

Manter o frasco bem fechado após o uso.

Caso seja utilizado mais de um medicamento oftálmico tópico, os medicamentos devem ser administrados com intervalo de 5 minutos. As pomadas oftálmicas devem ser aplicadas por último.

Os pacientes devem ser alertados a não utilizar lentes de contato se seus olhos estiverem vermelhos. Cloridrato de olopatadina solução oftálmica não deve ser utilizado para tratar irritação ocular causada por lentes de contato.

No esquecimento de administração (dose omitida) o medicamento deverá ser aplicado o quanto antes. Caso esteja próximo do horário da próxima dose, a dose esquecida deverá ser ignorada e o esquema posológico regular deverá ser restabelecido. O limite máximo diário de administração do medicamento são 4 gotas/dia x 0,04 mg cloridrato de olopatadina/gota = 0,16 mg de cloridrato de olopatadina por dia.

Apenas para uso ocular tópico. O produto não é destinado para injeção ou o uso oral. Em caso de ingestão acidental, mesmo com o conteúdo de um frasco, nenhum efeito tóxico é esperado. Embora não existam dados disponíveis em

humanos sobre superdose por ingestão acidental ou deliberada, a olopatadina tem um baixo nível de toxicidade aguda em animais.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Lista tabulada das reações adversas (estudos clínicos)

As seguintes reações adversas foram reportadas durante estudos clínicos com cloridrato de olopatadina solução oftálmica e são classificadas de acordo com a seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), ou muito rara ($< 1/10.000$). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Classe de Sistema de Órgãos	Reações adversas Termo preferencial MeDRA (v. 17.0)
Distúrbios do sistema nervoso	Incomum: dor de cabeça, disgeusia Raro: tontura
Distúrbios oculares	Comum: desconforto ocular Incomum: ceratite ponteadada, ceratite, dor ocular, olho seco, visão turva, edema palpebral, prurido ocular, secreção ocular, hiperemia ocular, crosta na margem dos olhos Raro: fotofobia, eritema da pálpebra
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Incomum: ressecamento nasal
Distúrbios gastrointestinais	Raro: boca seca
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Raro: dermatite de contato
Distúrbios gerais e alterações no local de administração	Incomum: fadiga

Lista tabulada das reações adversas (vigilância pós-comercialização)

As seguintes reações adversas ao medicamento foram derivadas da experiência pós-comercialização com cloridrato de olopatadina solução oftálmica através de relatos de casos espontâneos e casos da literatura. Como essas reações são relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é possível estimar com segurança sua frequência, que é, portanto, categorizada como desconhecida. As reações adversas a medicamentos são listadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos no MeDRA. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Classe de Sistema de Órgãos	Reações adversas Termo preferencial MeDRA (v. 17.0)
Distúrbio do sistema imunológico	Hipersensibilidade
Distúrbio ocular	Aumento do lacrimejamento
Distúrbios gastrointestinais	Náusea

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Devido às características da presente preparação, nenhum efeito tóxico é previsto com uma superdose ocular deste produto, nem em caso de ingestão acidental do conteúdo de um frasco.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

MS 1.2352.0280

Farm. Resp.: Adriana M. C. C. Duarte de Almeida
CRF-RJ N° 6750

Fabricado por:

Sun Pharmaceutical Medicare Ltd.
Survey No. 22 & 24, Village - Ujeti,
Post-Baska-Tal-Halol, Dist. Panchmahal - 389 350
Gujarat State - Índia

Importado e registrado por:

Ranbaxy Farmacêutica Ltda.
R. Francisco de S e Melo, 252, Armazéns 1 e 2
Anexo parte 1B Cordovil, Rio de Janeiro – RJ,
CEP: 21.010-410
CNPJ: 73.663.650/0001-90

SAC: 0800 7047222

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.



OLOP_VPROF_01
02/2021

Anexo B – Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
20/09/2022	4713122/22-0	10459 GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Versão inicial.	VP / VPS	Solução oftálmica 0,1%, frasco com 5 mL
-	-	10452- GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/10/2023	1152815/23-7	70798 – AFE - ALTERAÇÃO - Medicamentos e/ou Insumos Farmacêuticos – Endereço Matriz	12/12/2023	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Solução oftálmica 0,1%, frasco com 5 mL

CLODRATO DE OLOPATADINA

RANBAXY FARMACÊUTICA LTDA

Solução oftálmica estéril

2,22 mg/mL

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

cloridrato de olopatadina
Medicamento Genérico Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÃO

Cloridrato de olopatadina 2,22 mg/mL em embalagem contendo 1 frasco com 2,5 mL de solução oftálmica estéril.

USO TÓPICO OCULAR
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 ANOS DE IDADE**COMPOSIÇÃO**

Cada mL (33 gotas) contém:

2,22 mg de cloridrato de olopatadina (equivalente a 2 mg de olopatadina base), ou seja, contém 0,07 mg cloridrato de olopatadina (0,06 mg de olopatadina base) por gota.

Veículo constituído por: cloreto de benzalcônio, fosfato de sódio dibásico, cloreto de sódio, edetato dissódico, tiloxapol, água para injetáveis, hidróxido de sódio e ácido clorídrico.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Cloridrato de olopatadina solução oftálmica é indicado para o tratamento da coceira ocular associada à conjuntivite alérgica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os resultados de estudos clínicos realizados até 12 semanas de duração demonstraram que cloridrato de olopatadina solução oftálmica, quando administrado uma vez ao dia é efetivo no tratamento de prurido ocular associado com conjuntivite alérgica.

A eficácia do cloridrato de olopatadina solução oftálmica foi comprovada através de estudos utilizando o modelo de Desafio alérgico conjuntival^{1e2} (CAC), bem como um estudo ambiental³ que foram publicados. Os resultados e discussões destas publicações podem ser resumidos como se segue:

A olopatadina 0,2% foi estatisticamente superior ($p < 0,05$) ao placebo em todos os pontos de tempo de avaliação do tratamento do prurido ocular depois de cada um dos desafios com alérgeno¹. Especificamente, as ocorrências do prurido ocular foram reduzidas em média 77% em relação ao placebo após o início de ação do desafio, 61% após 24 horas de duração da ação do desafio, e 77% após 16 horas de duração da ação do desafio. Este ensaio clínico demonstrou que a olopatadina solução 0,2% é segura e eficaz no tratamento dos sinais e sintomas da conjuntivite mediada por alérgeno, manteve um rápido início de ação e possuía uma duração de ação de pelo menos 24 horas¹.

Olopatadina 0,2% demonstrou eficácia significativa ($p < 0,001$) no tratamento de prurido ocular em todos os tempos (3, 5 e 7 minutos após o desafio) na avaliação aparecimento de ação e duração de 16 horas de ação do desafio². Além disso, a olopatadina 0,2% demonstrou uma eficácia significativa ($p < 0,01$) na redução da vermelhidão conjuntival em todos os pontos de tempo (10, 15 e 20 minutos após o desafio), após aparecimento da ação do desafio. A 16 horas de duração da ação do desafio, a olopatadina 0,2% mostrou eficácia significativa ($p < 0,01$) na redução da vermelhidão da conjuntiva em 2 dos 3 pontos de tempo (10 e 15 minutos pós- desafio). Os resultados deste estudo indicam que a olopatadina 0,2% reduz os sinais e sintomas de conjuntivite alérgica, tanto no início de ação, como 16 horas após a instilação de medicação². A ocorrência de prurido ocular e vermelhidão de gravidade média, por dia de estudo, foram significativamente menores no grupo olopatadina 0,2% em comparação com o grupo placebo em todas as visitas depois da linha de base ($p < 0,05$)³. Da mesma forma, a diferença da incidência de coceira e vermelhidão de gravidade média, foi estatisticamente significativa para olopatadina 0,2% em comparação com placebo em 57 de 70 dias de estudo ($p < 0,05$). Nos pacientes deste estudo, olopatadina 0,2% parece ser eficaz e bem tolerada quando administrada uma vez por dia para o tratamento dos sinais e sintomas da conjuntivite alérgica

Referências bibliográficas

1-Vogelsson CT, et al. 2004. Preclinical and clinical antiallergic effect of olopatadine 0.2% solution 24 hours after topical ocular administration. *Allergy and Asthma Proc* 25: 69-75.

2-Abelson MB, et al. 2007. Efficacy of olopatadine 0.2% ophthalmic solution (PatadayTM) in reducing ocular signs and symptoms associated with allergic conjunctivitis. *Allergy and Asthma Proc* 28: 427-433.

3-Abelson MB, et al. 2004. Clinical efficacy of olopatadine hydrochloride ophthalmic solution 0.2% compared with placebo in patients with allergic conjunctivitis or rhinoconjunctivitis: a randomized double-masked environmental study. *Clinical Therapeutics* 26: 1237-1248.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Não existem dados sobre a biodisponibilidade sistêmica com o uso tópico ocular de cloridrato de olopatadina solução oftálmica.

Olopatadina é um inibidor da liberação de histamina e antagonista relativamente seletivo do receptor H1 de histamina, que inibe a reação de hipersensibilidade imediata tipo 1 in vivo e in vitro, incluindo os efeitos induzidos da inibição da histamina nas células epiteliais da conjuntiva humana. A olopatadina é isenta de efeitos sobre os receptores alfa-adrenérgicos, da dopamina e muscarínicos tipo 1 e 2. Dados de estudos in vitro sugerem que a olopatadina pode atuar nos mastócitos da conjuntiva humana para inibir a liberação de mediadores pró-inflamatórios. Não produz uma mudança clinicamente significativa no diâmetro da pupila.

Absorção:

A olopatadina foi absorvida pelo olho e atingiu os níveis máximos (C_{max}) em 30 minutos a 2 horas (T_{max}) nos tecidos oculares após instilação ocular tópica única bilateral de 1 gota de doses crescentes de olopatadina (0,15%, 0,2% e 0,7%) em coelhos machos brancos da Nova Zelândia (NZW). Os níveis plasmáticos de olopatadina em coelhos estavam baixos ($C_{max} < 20$ ng/mL) após a administração ocular tópica bilateral de 0,15% / 0,2% / 0,7% de solução oftálmica de olopatadina.

Após administração tópica ocular no homem, a olopatadina demonstrou ter baixa exposição sistêmica. Em dois estudos em voluntários normais (totalizando 24 pacientes), aos quais foi administrada solução oftálmica de olopatadina 0,15%, nos dois olhos, uma vez a cada 12 horas durante 2 semanas, foram encontradas concentrações plasmáticas geralmente abaixo do limite quantitativo do ensaio ($< 0,5$ ng/mL).

Distribuição:

Estudos em coelhos mostram que os tecidos oculares associados ao local de administração, ou seja, conjuntiva e córnea, tiveram as maiores concentrações de olopatadina após instilação ocular tópica única bilateral de 1 gota de doses crescentes de olopatadina (0,15%, 0,2% e 0,7%) em coelhos machos brancos da Nova Zelândia (NZW). As concentrações de olopatadina no humor aquoso, coróides, ICB e cristalino aumentam com o aumento das concentrações de olopatadina. Estudos realizados em coelhos holandeses pigmentados indicaram um baixo grau de ligação aos tecidos pigmentados de melanina.

As amostras nas quais a olopatadina era quantificável foram tipicamente encontradas dentro de 2 horas após a administração e variaram de 0,5 a 1,3 ng/mL.

Biotransformação/metabolismo:

Não foram realizados estudos para investigar o metabolismo da olopatadina nos tecidos oculares. Os principais metabólitos da olopatadina após administração oral em humanos são N-desmetil Olopatadina (M1) e N-óxido Olopatadina (M3). A N-desmetil Olopatadina (M1) é quase exclusivamente desmetilada pela isoenzima 3A4 do citocromo P-450 (CYP3A4). A olopatadina não foi um inibidor das isoenzimas do citocromo P-450 e, portanto, não eram esperadas interações medicamentosas devido a interações metabólicas.

Em humanos, após administração ocular tópica, o metabólito N-desmetil da Olopatadina (M1) não foi quantificável ($\leq 0,050$ ng / mL) na amostra de plasma em todos os indivíduos.

Eliminação:

Não foram realizados estudos para investigar a excreção de olopatadina na urina ou fezes após instilação ocular tópica.

Em ratos, após administração oral do ativo marcado, a olopatadina foi rapidamente eliminada do corpo, principalmente por excreção urinária e biotransformação (metabolismo). Em humanos, a excreção urinária do fármaco inalterado foi a principal via de eliminação.

Estudos conduzidos para investigar a eliminação de olopatadina em coelhos mostraram que as concentrações de olopatadina em vários tecidos oculares (humor aquoso, coróide, conjuntiva, córnea e ICB) ao longo das dosagens (0,1 a 0,7% de solução oftálmica) diminuíram com uma meia-vida de menos de 4,65 horas.

A meia-vida no plasma foi de aproximadamente 3 horas e a eliminação foi predominantemente através da excreção renal. Aproximadamente 60-70% da dose foi recuperada na urina como droga original. Dois metabólitos, o monodesmetil e o N-óxido foram detectados em baixas concentrações na urina.

O tempo médio estimado para o medicamento começar a agir é de 3 minutos, como visto no modelo de desafio conjuntiva alérgico (CAC), onde uma quantidade predeterminada de alérgeno foi administrada no olho 27 minutos e 8 horas após a administração de cloridrato de olopatadina.

Linearidade / não linearidade:

Em um estudo de dose única, a olopatadina mostrou um aumento proporcional à dose para exposição (C_{max} e AUC) nos tecidos oculares após a instilação ocular tópica.

Dados pré-clínicos:

Os dados pré-clínicos não revelam riscos especiais para os seres humanos tratados com cloridrato de olopatadina solução oftálmica com base em estudos convencionais de segurança toxicidade de dose única, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogênico e em estudos de irritação ocular.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para pessoas que tenham hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer excipiente.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Cloridrato de olopatadina solução oftálmica contém cloreto de benzalcônio que pode causar irritação ocular e pode alterar a coloração das lentes de contato gelatinosas. Evitar o contato com lentes de contato gelatinosas. Os pacientes devem ser instruídos a remover as lentes de contato antes da aplicação de cloridrato de olopatadina solução oftálmica e esperar por pelo menos 15 minutos antes de recolocá-las.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

A olopatadina é um anti-histamínico não sedativo. Turvação transitória da visão após o uso do colírio, ou outros distúrbios visuais podem afetar a capacidade de dirigir ou operar máquinas. Se a visão turvar após a administração, o paciente deve esperar até que a visão normalize antes de dirigir ou operar máquinas.

Fertilidade, gravidez e lactação**Fertilidade**

Não foram realizados estudos para avaliar os efeitos da administração de olopatadina sobre a fertilidade humana. Foram observados efeitos em animais machos e fêmeas em estudos pré-clínicos de fertilidade apenas em doses consideradas suficientemente em excesso em relação à exposição máxima humana, indicando relevância baixa ao uso clínico. Não se pode prever nenhum efeito sobre a fertilidade humana uma vez que a exposição sistêmica da olopatadina é desprezível pela via tópica ocular (AUC_{0-6} de 9,7 ng.hr/mL em humanos administrado uma gota de 0,77% de olopatadina em ambos os olhos uma vez ao dia por 6,5 dias). A olopatadina pode ser utilizada por mulheres com potencial de engravidar.

Gravidez

Há quantidade limitada de dados sobre a utilização de olopatadina em mulheres grávidas.

Estudos em ratos e coelhos nos quais a olopatadina foi administrada por via oral não mostraram qualquer toxicidade embriofetal até 2.480 vezes a dose ocular humana máxima recomendada (MROHD) (uma gota de solução oftálmica de olopatadina a 0,7% em cada olho, com base na área de superfície corporal (BSA)). A redução do peso fetal não foi observada em ratos até 25 vezes a MROHD, com base na BSA.

Não se pode prever nenhum efeito sobre a gravidez uma vez que a exposição sistêmica da olopatadina é desprezível pela via tópica ocular (AUC_{0-6} de 9,7 ng.hr/mL em humanos administrado uma gota de 0,77% de olopatadina em ambos os olhos uma vez ao dia por 6,5 dias). Portanto, a possibilidade de lesão ao feto não pode ser excluída.

Este medicamento pertence à categoria C de risco de gravidez, logo, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Dados de animais

Em um estudo de desenvolvimento embriofetal (EFD) em ratos, a olopatadina (60, 200 e 600 mg / kg / dia) foi administrada por via oral durante todo o período de organogênese. Midríase, hiperemia e congestão do fundo ocular, sons respiratórios anormais foram observados em mães tratadas com doses altas e o nível de dose sem efeito materno foi de 60 mg / kg / dia (correspondendo a 746 vezes o MROHD, com base na BSA). Na prole, a diminuição no peso corporal de fetos vivos e a diminuição no número de ossificação foram observadas com 600 mg/kg/dia (correspondendo a 7.460 vezes o MROHD, com base na BSA). Com 60 mg/kg/dia, a fenda palatina foi observada em 2 fetos, mas não em doses mais altas. Nenhuma anormalidade relacionada à dose foi observada no exame externo, esquelético e visceral e, portanto, a dose sem efeito para a prole foi de 200 mg/kg/dia (correspondendo a 2.480 vezes a MROHD, com base na BSA).

Em um estudo de EFD de coelho, a olopatadina (25, 100 e 400 mg/kg/dia) foi administrada por via oral durante o período de organogênese. Respiração anormal e lacrimejamento foram observados na dose de 400 mg/kg/dia e o nível de dose materna sem efeito foi de 100 mg/kg/dia (correspondendo a 2.480 vezes a MROHD, com base na BSA).

Nenhum efeito sobre os fetos foi observado e, portanto, a dose sem efeito para a prole foi de 400 mg/kg/dia (correspondendo a 9.950 vezes o MROHD, com base na BSA).

Em um estudo de toxicidade peri/pós-natal, os ratos receberam doses orais de olopatadina até 600 mg/kg/dia durante o final da gestação e durante a lactação. Foi observada toxicidade materna em 600 mg/kg/dia. A olopatadina diminuiu a sobrevivência neonatal com 60 mg/kg/dia e reduziu o ganho de peso corporal na prole com 4 mg/kg/dia (50 vezes o MROHD, com base na BSA), que é atribuído ao leite, conforme demonstrado em um estudo de adoção cruzada.

Lactantes

Não se sabe se a olopatadina é transferida para o leite humano após a administração de cloridrato de olopatadina solução oftálmica.

Não existem dados sobre os efeitos da olopatadina na criança amamentada ou na produção de leite. Com base no nível baixo de olopatadina presente no plasma humano após administração tópica ocular (AUC_{0-6} de 9,7 ng.hr/mL em humanos administrado uma gota de 0,77% de olopatadina em ambos os olhos uma vez ao dia por 6,5 dias), espera-se que a concentração de olopatadina potencialmente presente no leite materno seja desprezível. No entanto, como não há dados disponíveis sobre a concentração de olopatadina/metabólitos no leite materno após a administração tópica ocular, não se pode excluir risco à criança amamentada.

A olopatadina é transferida para o leite de ratas lactantes após administração oral e foi associada a toxicidade fetal.

Os pacientes devem e informados que anti-histamínicos podem afetar a produção de leite em mulheres que estão amamentando. Os benefícios da amamentação para o desenvolvimento e a saúde devem ser considerados juntamente com a necessidade clínica da mãe de cloridrato de olopatadina solução oftálmica e quaisquer efeitos adversos potenciais na criança amamentada.

Dados de animais

Em um estudo de adoção cruzada em que filhotes de mães não tratadas foram amamentados por mães tratadas com olopatadina (60 mg/kg/dia), o ganho de peso corporal dos filhotes foi suprimido, confirmando que o efeito da olopatadina se deu através do leite.

A administração oral de 1 mg/kg de olopatadina radiomarcada em ratos demonstrou que a olopatadina e/ou seus metabólitos foram significativamente transferidos para o leite com relação leite: plasma ($AUC_{0-\infty}$) de 1,5. Os níveis máximos de radioatividade no leite foram determinados por volta de 1 hora após a dose, com meia-vida de eliminação de 28,3 horas.

Populações especiais:

Insuficiência renal:

Não foram realizados estudos em pacientes com insuficiência renal. Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com insuficiência renal.

Insuficiência hepática:

Não foram realizados estudos em pacientes com insuficiência hepática. Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com insuficiência hepática.

Pacientes pediátricos (abaixo de 18 anos):

A segurança e eficácia foram estabelecidas em pacientes pediátricos com 3 anos de idade ou mais.

Pacientes geriátricos (acima de 65 anos):

Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com 65 anos de idade ou mais.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram descritas interações medicamentosas clinicamente relevantes.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar o frasco de cloridrato de olopatadina solução oftálmica em temperatura ambiente entre 15 e 30°C. A validade do produto é de 24 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original. Após aberto, válido por 30 dias.

Cloridrato de olopatadina solução oftálmica é uma solução límpida ou ligeiramente opalescente, incolor a amarelo claro, isenta de partículas visíveis, contida em frasco plástico opaco branco de 5 mL com tampa de cor branca.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Para evitar possível contaminação do frasco, mantenha a ponta do frasco longe do contato com qualquer superfície. A ponta do conta gotas também não deve entrar em contato com os olhos, pois pode causar ferimentos aos olhos.

Recomenda-se oclusão nasolacrimal ou fechamento delicado da pálpebra após a administração. Isso pode reduzir a absorção sistêmica de colírios e resultar em uma diminuição nas reações adversas sistêmicas e aumentar a ação local.

Mantenha o frasco bem fechado quando não estiver utilizando cloridrato de olopatadina solução oftálmica.

Para a instilação do medicamento, o frasco deve ser posicionado com ângulo de 45°.

A dose recomendada é uma gota em cada olho afetado, uma vez ao dia. A duração do tratamento é de 6 semanas.

Caso seja utilizado mais de um medicamento oftálmico tópico, os medicamentos devem ser administrados com intervalo de 5 minutos. As pomadas oftálmicas devem ser aplicadas por último.

Os pacientes devem ser alertados a não utilizar lentes de contato se seus olhos estiverem vermelhos. Cloridrato de olopatadina solução oftálmica não deve ser utilizado para tratar irritação ocular causada por lentes de contato.

No esquecimento de administração (dose omitida) o medicamento deverá ser aplicado o quanto antes.

Caso esteja próximo do horário da próxima dose, a dose esquecida deverá ser ignorada e o esquema posológico regular deverá ser restabelecido.

O limite máximo diário de administração do medicamento são 2 gotas/dia x 0,07 mg cloridrato de olopatadina/gota = 0,14 mg de cloridrato de olopatadina por dia.

Apenas para uso ocular tópico. O produto não é destinado para injeção ou o uso oral. Em caso de ingestão acidental, mesmo com o conteúdo de um frasco, nenhum efeito tóxico é esperado. Embora não existam dados disponíveis em humanos sobre superdose por ingestão acidental ou deliberada, a olopatadina tem um baixo nível de toxicidade aguda em animais.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Lista tabulada das reações adversas (estudos clínicos)

As seguintes reações adversas foram reportadas durante estudos clínicos com cloridrato de olopatadina solução oftálmica e são classificadas de acordo com a seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), ou muito rara ($< 1/10.000$). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Classe de Sistema de Órgãos	Reações adversas Termo preferencial MedRA (v. 17.0)
Distúrbios do sistema nervoso	Incomum: dor de cabeça, disgeusia Raro: tontura
Distúrbios oculares	Comum: desconforto ocular Incomum: ceratite ponteadada, ceratite, dor ocular, olho seco, visão turva, edema palpebral, prurido ocular, secreção ocular, hiperemia ocular, crosta na margem dos olhos Raro: fotofobia, eritema da pálpebra
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Incomum: ressecamento nasal
Distúrbios gastrointestinais	Raro: boca seca
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Raro: dermatite de contato
Distúrbios gerais e alterações no local de administração	Incomum: fadiga

Lista tabulada das reações adversas (vigilância pós-comercialização)

As seguintes reações adversas ao medicamento foram derivadas da experiência pós-comercialização com cloridrato de olopatadina solução oftálmica através de relatos de casos espontâneos e casos da literatura. Como essas reações são relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é possível estimar com segurança sua frequência, que é, portanto, categorizada como desconhecida. As reações adversas a medicamentos são listadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos no MedDRA. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Classe de Sistema de Órgãos	Reações adversas Termo preferencial MedRA (v. 17.0)
Distúrbio do sistema imunológico	Hipersensibilidade
Distúrbio ocular	Aumento do lacrimejamento
Distúrbios gastrointestinais	Náusea

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Devido às características da presente preparação, nenhum efeito tóxico é previsto com uma superdose ocular deste produto, nem em caso de ingestão acidental do conteúdo de um frasco.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

MS 1.2352.0280

Farm. Resp.: Adriana M. C. C. Duarte de Almeida

CRF-RJ N° 6750

Fabricado por:

Sun Pharmaceutical Medicare Ltd.

Survey No. 22 & 24, Village - Ujeti,

Post-Baska-Tal-Halol, Dist. Panchmahal - 389 350

Gujarat State - Índia

Importado e registrado por:

Ranbaxy Farmacêutica Ltda.

R. Francisco de S e Melo, 252, Armazéns 1 e 2 Anexo parte 1B

Cordovil, Rio de Janeiro – RJ,

CEP: 21.010-410

CNPJ: 73.663.650/0001-90

SAC: 0800 7047222

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.



OLOP_VPROF_01
02/2021

Anexo B – Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
20/09/2022	4713122/22-0	10459 GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Versão inicial.	VP / VPS	Solução oftálmica 0,2%, frasco com 2,5 mL
-	-	10452- GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/10/2023	1152815/23-7	70798 – AFE - ALTERAÇÃO - Medicamentos e/ou Insumos Farmacêuticos – Endereço Matriz	12/12/2023	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Solução oftálmica 0,2%, frasco com 2,5 mL