

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DI PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Opatanol 1 mg/mL collirio, soluzione

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un mL di soluzione contiene 1 mg di olopatadina (come cloridrato).

### Eccipiente(i) con effetti noti:

Benzalconio cloruro 0,1 mg/ml.

Sodio fosfato bibasico dodecaidrato (E339) 12,61 mg/ml (equivalente a 3,34 mg/ml di fosfati).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione (collirio).

Soluzione limpida e incolore.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento di segni e sintomi oculari della congiuntivite allergica stagionale.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

La dose è una goccia di Opatanol nel sacco congiuntivale dello/gli occhio/i affetto/i due volte al giorno (ogni 8 ore). Il trattamento può essere prolungato fino a quattro mesi, se considerato necessario.

#### Uso negli anziani

Nei pazienti anziani non è necessario modificare la dose.

#### Popolazione pediatrica

Opatanol può essere utilizzato nei pazienti pediatrici (dai 3 anni in su) alla stessa dose utilizzata per gli adulti. La sicurezza e l'efficacia di Opatanol nei bambini al di sotto dei 3 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### Uso in pazienti con insufficienza epatica e renale

Olopatadina, sotto forma di collirio (Opatanol), non è stata studiata in pazienti con malattie epatiche o renali. Tuttavia, in caso di insufficienza epatica o renale, non si ritiene necessario modificare il dosaggio (vedere paragrafo 5.2).

## Modo di somministrazione

Solo per uso oftalmico.

Dopo che il tappo è stato rimosso, se l'anello di sicurezza si è allentato, rimuoverlo prima di usare il prodotto. Al fine di prevenire la contaminazione della punta contagocce e della soluzione, prestare particolare attenzione a non toccare le palpebre, le zone circostanti o altre superfici con la punta contagocce del flacone. Conservare il flacone ben chiuso quando non lo si utilizza.

In caso di terapia concomitante con altri medicinali topici oculari, si deve lasciare un intervallo di cinque minuti tra una somministrazione e quella successiva. Gli unguenti oculari dovrebbero essere somministrati per ultimi.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Opatanol è un antiallergico/antistaminico che, sebbene somministrato per via topica, viene assorbito a livello sistemico. In caso di gravi reazioni o ipersensibilità sospendere il trattamento.

Opatanol contiene benzalconio cloruro, che può causare irritazione oculare.

E' stato riportato che il benzalconio cloruro può causare cheratopatia puntata e/o cheratopatia tossico ulcerativa. I pazienti con secchezza oculare o con altre condizioni in cui la cornea è compromessa dovranno essere sottoposti a un accurato monitoraggio in caso di utilizzo frequente o prolungato.

### Lenti a contatto

Il benzalconio è noto per l'azione di scolorimento delle lenti a contatto morbide. Evitare il contatto con le lenti a contatto morbide.

I pazienti devono essere informati di togliere le lenti a contatto prima della somministrazione del collirio e di attendere almeno 15 minuti dopo l'instillazione prima di reinserire le lenti a contatto.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono stati effettuati studi d'interazione con altri medicinali.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che olopatadina non inibisce le reazioni metaboliche che coinvolgono gli isoenzimi 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4 del citocromo P-450. Questi risultati indicano che è improbabile che olopatadina induca interazioni metaboliche con altre sostanze attive somministrate in concomitanza.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

I dati relativi all'uso di olopatadina per via oftalmica in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato.

Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva in seguito a somministrazione sistemica (vedere paragrafo 5.3).

L'olopatadina non è raccomandata durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

### Allattamento

I dati disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di olopatadina nel latte in seguito a somministrazione orale (per dettagli vedere paragrafo 5.3).

Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

Opatanol non deve essere utilizzato durante l'allattamento.

### Fertilità

Non sono stati effettuati studi per valutare l'effetto sulla fertilità umana della somministrazione oftalmica topica di olopatadina.

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Opatanol non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Come con qualsiasi altro collirio, un offuscamento transitorio della visione o altri disturbi visivi possono influenzare la capacità di guidare veicoli e l'uso di macchine. Se dovesse manifestarsi un offuscamento della visione dopo l'instillazione, il paziente dovrà attendere che la visione torni chiara prima di guidare veicoli o utilizzare macchine.

## **4.8 Effetti indesiderati**

### Riassunto del profilo di sicurezza

In studi clinici eseguiti su 1680 pazienti, Opatanol è stato somministrato da una a quattro volte al giorno in entrambi gli occhi fino a quattro mesi, come monoterapia o terapia aggiuntiva a loratadina 10 mg. In circa il 4,5% dei pazienti possono manifestarsi reazioni avverse associate all'uso di Opatanol, comunque, solo l'1,6% dei pazienti ha interrotto lo studio clinico a causa di queste reazioni avverse. Gli studi clinici non hanno riportato alcuna grave reazione avversa oftalmica o sistemica correlata a Opatanol. La reazione avversa più frequente correlata con il trattamento è il dolore oculare, riportato con un'incidenza complessiva dello 0,7%.

## Elenco tabellare delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate durante gli studi clinici e i dati post-marketing e sono classificate in accordo alla seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), non comune (da  $\geq 1/1,000$  a  $\leq 1/100$ ), rara (da  $\geq 1/10,000$  a  $\leq 1/1000$ ), molto rara ( $\leq 1/10,000$ ) o non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine di gravità decrescente.

| <b>Classificazione per sistemi e organi</b>                              | <b>Frequenza</b> | <b>Reazioni Avverse</b>  |
|--|------------------|--|
| Infezioni ed infestazioni  | Non comune       | Rinite   |
| Disturbi del sistema immunitario   | Non nota         | Ipersensibilità, gonfiore del viso   |
| Patologie del sistema nervoso  | Comune           | Cefalea, disgeusia   |
|  | Non comune       | Capogiro, ipoestesia   |
|  | Non nota         | Sonnolenza   |
| Patologie dell'occhio  | Comune           | Dolore oculare, irritazione oculare, occhio secco, sensazione anomala agli occhi   |
|  | Non comune       | Erosione corneale, difetto dell'epitelio corneale, disturbo dell'epitelio corneale, cheratite puntata, cheratite, colorazione corneale, secrezione oculare, fotofobia, visione offuscata, ridotta acuità visiva, blefarospasmo, fastidio oculare, prurito oculare, follicoli congiuntivali, disturbo congiuntivale, sensazione di corpo estraneo nell'occhio, aumento della lacrimazione, eritema palpebrale, edema palpebrale, disturbo palpebrale iperemia oculare |
|  | Non nota         | Edema corneale, edema oculare, gonfiore oculare, congiuntivite, midriasi, disturbo della visione, formazione di croste sul margine palpebrale  |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche                        | Comune           | Secchezza nasale   |
|  | Non nota         | Dispnea, sinusite  |
| Patologie gastrointestinali  | Non nota         | Nausea, vomito   |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo                          | Non comune       | Dermatite da contatto, sensazione di bruciore della pelle, secchezza della pelle   |
|  | Non nota         | Dermatite, eritema   |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | Comune           | Affaticamento  |
|  | Non nota         | Astenia, malessere   |

Molto raramente sono stati riportati casi di calcificazione della cornea associati all'uso di colliri contenenti fosfati in pazienti con cornea significativamente danneggiata.

## Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

## 4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati relativi al sovradosaggio nell'uomo in seguito a ingestione accidentale o volontaria. Olopatadina è caratterizzata da un basso ordine di tossicità acuta negli animali. L'ingestione accidentale dell'intero contenuto di un flacone di Opatanol comporterebbe una esposizione sistemica massima di 5 mg di olopatadina. Questa esposizione equivarrebbe a una dose finale di 0,5 mg/kg in un bambino di 10 kg, ipotizzando un assorbimento del 100%.

E' stato osservato nei cani il prolungamento dell'intervallo QTc solo ad esposizioni considerate sufficientemente in eccesso rispetto all'esposizione massima nell'uomo, dato che indica una minima rilevanza ai fini clinici. Una dose orale di 5 mg è stata somministrata due volte al giorno, per 2,5 giorni, a 102 volontari sani giovani e anziani, maschi e femmine, senza evidenziare nessun prolungamento significativo dell'intervallo QTc rispetto al placebo. L'intervallo del picco di concentrazioni plasmatiche di olopatadina allo stato stazionario (da 35 a 127 ng/ml) osservato in questo studio rappresenta un margine di sicurezza di almeno 70 volte per l'olopatadina topica rispetto agli effetti sulla ripolarizzazione cardiaca.

In caso di sovradosaggio, si dovrà procedere a un apposito monitoraggio e trattamento del paziente.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: oftalmologici, decongestionanti e antiallergici; altri antiallergici, Codice ATC: S01GX09

Olopatadina è un antiallergico/antistaminico potente e selettivo che esercita il suo effetto attraverso meccanismi d'azione multipli e distinti. E' un antagonista dell'istamina (il principale mediatore delle risposte allergiche nell'uomo) e previene la produzione di citochine infiammatorie indotta da istamina da parte delle cellule epiteliali congiuntivali umane. Dati ottenuti da studi *in vitro* suggeriscono che può agire sui mastociti congiuntivali umani, inibendo il rilascio di mediatori pro-infiammatori. Nei pazienti con pervietà dei dotti nasolacrimali la somministrazione oculare topica di Opatanol riduce i segni e i sintomi nasali che accompagnano frequentemente la congiuntivite allergica stagionale. Opatanol non induce alcuna variazione clinicamente significativa nel diametro della pupilla.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

#### Assorbimento

Olopatadina, al pari di altri medicinali somministrati per via topica, viene assorbita a livello sistemico. Tuttavia, l'assorbimento sistemico di olopatadina somministrata per via topica è minimo, con concentrazioni plasmatiche comprese tra un livello inferiore rispetto al limite di quantificazione dell'analisi (<0,5 ng/ml) e 1,3 ng/ml. Queste concentrazioni sono da 50 a 200 volte inferiori rispetto a quelle osservate dopo dosi orali ben tollerate.

#### Eliminazione

Gli studi di farmacocinetica dopo somministrazione orale hanno evidenziato un'emivita plasmatica di circa 8-12 ore, con un'eliminazione prevalente tramite escrezione renale. Circa il 60-70% della dose è stata recuperata nelle urine sotto forma di sostanza attiva. Due metaboliti, il mono - desmetile e l'N - ossido, sono stati identificati a basse concentrazioni nelle urine.

Dato che olopatadina viene escreta principalmente nell'urina come sostanza attiva immodificata, l'alterazione della funzionalità renale modifica la farmacocinetica di olopatadina con picchi di concentrazione plasmatica di 2-3 volte maggiori in pazienti con insufficienza renale grave (valore medio di clearance della creatinina di 13,0 ml/min) rispetto ad adulti sani. Dopo una dose orale di 10 mg in pazienti sottoposti a emodialisi (senza flusso urinario), le concentrazioni plasmatiche di olopatadina sono risultate significativamente inferiori il giorno della emodialisi rispetto a un giorno di non-emodialisi, suggerendo che olopatadina può essere eliminata tramite emodialisi.

Studi che hanno messo a confronto la farmacocinetica di una dose orale di 10 mg di olopatadina in soggetti giovani (età media 21 anni) e anziani (età media 74 anni) non hanno mostrato differenze significative tra soggetti giovani e anziani nelle concentrazioni plasmatiche (AUC), nel legame proteico o nell'escrezione urinaria della sostanza attiva immodificata e dei metaboliti.

È stato condotto uno studio clinico dopo somministrazione orale di olopatadina in pazienti con insufficienza renale di grado severo. I risultati indicano che in questa popolazione ci si può attendere una concentrazione plasmatica leggermente più elevata dopo somministrazione di Opatanol. Dato che le concentrazioni plasmatiche dopo somministrazione topica oculare di olopatadina sono da 50 a 200 volte inferiori rispetto a quelle osservate dopo dosi orali ben tollerate, non è prevista una variazione del dosaggio negli anziani o nei soggetti con insufficienza renale. Il metabolismo epatico è una via minore di eliminazione. Non si ritiene quindi necessaria la variazione del dosaggio in caso di insufficienza epatica.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologia, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità della riproduzione.

Studi sugli animali hanno mostrato una riduzione della crescita di cuccioli allattati da madri trattate con dosi di olopatadina per via sistemica molto superiori rispetto al massimo livello raccomandato per l'uso oftalmico nell'uomo. Olopatadina è stata rilevata nel latte di femmine di ratto in allattamento in seguito a somministrazione orale.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Benzalconio cloruro  
Sodio cloruro  
Sodio fosfato dibasico dodecaidrato (E339)  
Acido cloridrico (E507) (per aggiustare il pH)  
Sodio idrossido (E524) (per aggiustare il pH)  
Acqua depurata

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

#### Periodo di validità dopo la prima apertura

Eliminare il prodotto quattro settimane dopo la prima apertura.

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconi opachi di polietilene a bassa densità da 5 ml, con tappi a vite in polipropilene.

Astucci contenenti 1 flacone o 3 flaconi. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/02/217/001-002

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 17 Maggio 2002  
Data del rinnovo più recente: 22 Maggio 2007

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

### Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Spagna

S.A. Alcon Couvreur N.V.  
Rijksweg 14  
B-2870 Puurs  
Belgio

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Norimberga  
Germania

Siegfried El Masnou, S.A.  
Camil Fabra 58  
El Masnou  
08320 Barcelona  
Spagna

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Non pertinente.