



## **OLOPATADINA (DCI)**

**NO APORTA NADA NUEVO**

**Fecha de elaboración:** abril 2004

**Nuevo principio activo**

**Marca registrada (Laboratorio):**

Opatanol® (Alcon Cusi)

**Grupo Terapéutico:**

S01GX Oftalmológicos - Otros antialérgicos

**Coste tratamiento/día comparativo:**

<b>Principio activo .....</b>	<b>Coste diario en euros (*)</b>
clorfenamina.....	0,13
cromoglicato sódico.....	0,23
a. espaglúmico (a. n-acetilaspartilglutámico).....	0,23
levocabastina.....	0,37
ketotifeno.....	0,37
nedocromil.....	0,40
azelastina.....	0,45
<b>olopatadina.....</b>	<b>0,48</b>
emedastina.....	0,48
lodoxamida.....	0,56

(\*) Colirio o solución oftálmica

Fuente: Subdirección de Prestaciones. Servicio Andaluz de Salud



### Resumen:

- La olopatadina (OL) es un agente antialérgico/antihistamínico potente, antagonista selectivo de los receptores H<sub>1</sub> de la histamina, autorizado en forma de colirio (0,1%) para el tratamiento de signos y síntomas oculares de la conjuntivitis alérgica estacional (CAE).
- En estudios de tipo estacional, ha mostrado su eficacia superior al placebo para aliviar el prurito y la hiperemia conjuntival en pacientes con CAE durante los períodos de máxima polinización; pero por el momento, no se ha demostrado su capacidad para prevenir la aparición del cuadro.
- En los estudios comparativos realizados su eficacia como tratamiento sintomático de la CAE fue equivalente a la de otros agentes antialérgicos de uso tópico, tales como: cromoglicato disódico, levocabastina, ketorolaco trometamol y ketotifeno fumarato. Si bien, a algunos de estos estudios presentan deficiencias metodológicas que han hecho cuestionar sus resultados.
- Hasta la fecha, no se han descrito diferencias significativas frente a otros agentes antialérgicos similares en lo referente a su perfil de seguridad. En general, los efectos adversos asociados a su uso son poco frecuentes, de carácter moderado y transitorio, describiéndose principalmente molestias oculares.
- A la vista de la información disponible, no parece que la OL aporte ninguna ventaja sustancial frente a otros antialérgicos disponibles con anterioridad para uso tópico en el tratamiento de la CAE. Adicionalmente, el coste del tratamiento se sitúa entre los más elevados del grupo.

**Qué es:** La olopatadina (OL) es un agente antialérgico/antihistamínico potente derivado de la dibenzoxipina, cuyo uso ha sido autorizado para administración en forma de colirio (0,1%) por la EMEA -por el procedimiento centralizado- para su comercialización en toda la Comunidad Europea. Está indicada para el tratamiento de los signos y síntomas oculares asociados a la conjuntivitis alérgica estacional (CAE) (1).

**Cómo actúa:** La OL actúa antagonizando selectivamente los receptores H<sub>1</sub> de la histamina y, según estudios “in vitro”, podría presentar también actividad estabilizadora de los mastocitos (1-3). Administrada por vía oftálmica muestra una absorción sistémica mínima, alcanzando concentraciones plasmáticas indetectables (1,4,5). Su efecto es de aparición rápida y se mantiene aproximadamente 8 horas, excretándose por la orina principalmente en forma inalterada (1,5).

**Eficacia:** La eficacia de la OL ha sido evaluada en 4 estudios pivotaes de tipo estacional: dos frente a placebo, uno frente a cromoglicato disódico y uno frente a levocabastina. Estos estudios de carácter multicéntrico, randomizado y a doble-ciego fueron realizados con un total de 684 pacientes (incluyendo niños >4 años) con CAE (1,4,6-8). De los anteriores, sólo dos se encuentran publicados a texto completo: uno frente a placebo (6) y otro comparativo frente a cromoglicato (7). Los principales criterios para la valoración de la eficacia del tratamiento utilizados en estos estudios fueron la reducción del prurito y de la hiperemia o enrojecimiento conjuntival; si bien, las escalas de medida empleadas fueron diferentes, al no disponerse de una escala validada de referencia (8). Adicionalmente, como criterios secundarios se valoraron otros síntomas, tales como: quemosis (edema inflamatorio de la conjuntiva), inflamación parpebral, lagrimeo, etc.

En los estudios controlados frente a placebo, la eficacia de OL para mejorar la sintomatología de los pacientes fue estadísticamente superior a éste ( $p < 0,05$ ) durante el período de mayor concentración ambiental de alérgenos, en cuyo caso el placebo se mostró ineficaz. Los resultados



de ambos estudios no apoyan la posible capacidad de la OL para prevenir los cuadros de CAE. En los estudios comparativos, la OL mostró una eficacia comparable a cromoglicato disódico y a levocabastina -para aliviar el prurito y la hiperemia conjuntival de los pacientes con CAE- en las valoraciones intermedias realizadas a lo largo del tratamiento, encontrándose diferencias al límite de la significación estadística ( $p < 0,05$ ) solamente al final del mismo.

Otros estudios comparativos de tipo estacional, no han mostrado diferencias sustanciales entre OL, ketorolaco trometamol (9) y ketotifeno fumarato (10) (por vía oftálmica); ni de OL asociada a loratadina (oral), frente a loratadina como monoterapia (11). Por otra parte, en otro estudio realizado frente a ketotifeno, los resultados fueron menos favorables para la OL (12). En cualquier caso, algunos de estos estudios presentan deficiencias metodológicas que podrían cuestionar la validez de sus resultados, entre otros: haber sido realizados a ciego sencillo, no especificar el tipo de estudio ni la metodología empleada, etc.

De forma complementaria a los anteriores estudios de tipo estacional, se han desarrollado una serie de ensayos clínicos comparativos de OL frente a placebo y otros agentes utilizados -por vía oftálmica- en el tratamiento de la CAE (ketotifeno, nedocromil, azelastina, etc), realizados mediante la técnica del “reto antigénico” (1). Esta técnica evita las dificultades que se encuentran en los estudios estacionales para controlar los niveles ambientales de polen, así como la variabilidad sintomatológica que se presenta en los pacientes; lo cual facilita la estandarización de la respuesta al tratamiento y reduce la duración de los estudios. Sin embargo, el hecho de no reflejar las condiciones de polinización que se presentan en la práctica clínica habitual, limitaría la aplicabilidad y la relevancia clínica de los resultados de dichos estudios (1,2,8).

**Seguridad:** En los estudios realizados, la OL ha mostrado ser bien tolerada por los pacientes, sin presentar diferencias sustanciales frente a otros antihistamínicos similares en lo referente a su perfil de seguridad (1,4,5). Los efectos adversos asociados a su uso han sido poco frecuentes ( $\leq 1\%$ ), transitorios y de gravedad moderada, resolviéndose -habitualmente- sin necesidad de tratamiento (1,3,4). Se han descrito principalmente molestias oculares, tales como: sensación de ardor o irritación, prurito, dolor, hiperemia, lagrimeo, queratitis, sequedad, edema parpebral, sensación de cuerpo extraño y fotofobia (1-5,13). Raramente, la OL se ha asociado a efectos sistémicos tales como: cefalea, astenia, sequedad nasal y sensación de vértigo (3-5,13).

**Otras alternativas:** La CAE es habitualmente una situación clínica de remisión espontánea, cuyo tratamiento se basa en identificar y evitar -siempre que sea posible- la exposición al alérgeno causante. En la mayor parte de los pacientes, la administración tópica de colirios alivia la sintomatología. Como alternativa, en casos graves y ante la falta de eficacia de los anteriores, podría considerarse la administración de corticoesteroides tópicos y/o de antihistamínicos por vía sistémica (14,15).

En España se encuentran disponibles numerosos agentes antialérgicos de uso oftálmico para el tratamiento de la CAE: antihistamínicos  $H_1$  (levocabastina, azelastina, clorfenamina, emedastina); estabilizadores de la membrana de los mastocitos (cromoglicato sódico, nedocromil, lodoxamida, a. espaglúmico, ketotifeno); y corticoesteroides (16). En principio y, con la excepción de los corticoesteroides, no parece disponerse de evidencias que apoyen la existencia de diferencias significativas entre estos agentes en lo referente a su eficacia o su seguridad en el tratamiento de la CAE (13,14). Algunos autores proponen a los agentes con actividad exclusivamente antihistamínica  $H_1$  para el alivio rápido de los síntomas, utilizándose los estabilizadores de membrana para tratamientos prolongados durante el período de exposición



a los alérgenos, con el objetivo de prevenir la aparición de la reacción alérgica en pacientes con CAE recurrente (15).

**Lugar en terapéutica:** A la vista de la información disponible y, a pesar de haberse realizado numerosos estudios comparativos, no parece que la OL aporte ninguna ventaja sustancial –en términos de eficacia, seguridad o conveniencia- frente a los agentes antialérgicos de uso tópico disponibles con anterioridad para el tratamiento de la CAE (1-4,13). Adicionalmente, habría que tener en cuenta que el coste del tratamiento se sitúa entre los más elevados del grupo.

### **Bibliografía.**

- 1.- Comité de Especialidades Farmacéuticas. Informe Europeo Público de Evaluación (EPAR). Opatanol. (DCI): olopatadina. EMEA 2002; CPMP/999/02. Disponible en URL: <http://www.emea.eu.int/> [consultado el 30-9-2003]
- 2.- Institute for Rational Pharmacotherapy. Opatanol eyedrops. Disponible en URL: <http://www.irf.dk/> [consultado el 30-9-2003].
- 3.- Olopatadina. Dialogo Farm 2003; 6(3): 181-2.
- 4.- Commission de la transparence “Avis de la commission – Opatanol”. 18 sept 2002. Disponible en URL: <http://agmed.sante.gouv.fr/htm> [consultado el 30-9-2003].
- 5.- Olopatadine (Drug Evaluations). In: Klasko RK, editor. Drugdex® System. Micromedex, Greenwood Village, Colorado (Vol. 120. Edition expires [6/2004]).
- 6.- Abelson MB et al. A randomized, double-blind, parallel-group comparison of olopatadine 0.1% ophthalmic solution versus placebo for controlling the signs and symptoms of seasonal allergic conjunctivitis and rhinoconjunctivitis. Clin Ther 2003; 25(3): 931-47.
- 7.- Katelaris CH et al. A comparison of the efficacy and tolerability of olopatadine hydrochloride 0.1% ophthalmic solution and cromolyn sodium 2% ophthalmic solution in seasonal allergic conjunctivitis. Clin Ther 2002; 24(10): 1561-75.
- 8.- Le Pen C et al. A method to derive an aggregated score for assessing treatment efficacy in seasonal allergic conjunctivitis. Clin Drug Invest 2002; 22(11): 783-9.
- 9.- Yaylali V et al. Comparative study of 0,1% olopatadine hydrochloride and 0,5% ketorolac tromethamine in the treatment of seasonal allergic conjunctivitis. Acta Ophthalmol Scand 2003; 81(4): 378-82.
- 10.- Aguilar AJ. Comparative study of clinical efficacy and tolerance in seasonal allergic conjunctivitis management with 0,1% olopatadine hydrochloride versus 0,05% ketotifen fumarate. Acta Ophthalmol Scand Suppl 2000; 78(230): 52-5.
- 11.- Lanier BQ et al. Olopatadine ophthalmic solution adjunctive to loratadine compared with loratadine alone in patients with active seasonal allergic conjunctivitis symptoms. Ann Allergy Asthma Immunol 2001; 86(6): 641-8.



12.- Ganz M et al. Ketotifen fumarate and olopatadine hydrochloride in the treatment of allergic conjunctivitis: a real-world comparison of efficacy and ocular comfort. *Adv Ther* 2003; 20(2): 79-91 (Abstract in Embase: Drugs & Pharmacology CD ROM Silver Platter® 2003 Dec; AN: 2003225833).

13.- Olopatadine. *Rev Prescr* 2004; 24 (248): 175-1/2. Disponible en URL: <http://www.prescrire.org> [consultado el 30-3-2004].

14.- Traitement des conjonctivites allergiques saisonnières. *Rev Prescr* 2000; 20(212): 815.

15.- Prodigy Guidance – Conjunctivitis allergic. April 2002. Disponible en URL: <http://www.prodigy.nhs.uk/> [citado de 15-4-2004].

16.- BOT - Base de Datos del Medicamento. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos®, 2003 diciembre.

---

. La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución

. Este informe ha sido revisado por el Grupo Multidisciplinar de Expertos en Uso Racional de Medicamentos del Servicio Andaluz de Salud

**INFORME DE OLOPATADINA: TABLA RESUMEN DE ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS (ECR)**

Referencia <i>(Autor, publicación)</i>	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada <i>(criterios de inclusión de los pacientes)</i>	Pauta de tratamiento	Variables de medida <i>(endpoint)</i>	Resultados <i>(tamaño / valores p / intervalos de confianza)</i>	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad) (*)
Alcon Clinical Study Report n. 030:92:0900. (Ref en 1,4,8)	<p>Multicéntrico, randomizado, doble-ciego, paralelo, 6 semanas (AIT).</p> <p><i>Objetivo:</i> eficacia de OL frente a LV para mejorar la sintomatología.</p>	210 pacientes (5-81 años) con CAE y test cutáneo positivo a algún alérgeno habitual	OL vs LV (2 veces/d)	<p>Reducción del prurito (&amp;) y de la hiperemia conjuntival (#)</p> <p>Medición: días 0,3,7,14,30,42</p>	<p>- Prurito (días 0/42) OL: 4,31/1,15 LV: 4,34/1,41</p> <p>NS</p> <p>- Hiperemia (días 0/42) OL: 2,54/0,62 LV: 2,57/0,80</p> <p>p&lt; 0,05</p>	<p>. Estudio pivotal</p> <p>. Significación estadística mínima y sólo al final del tratamiento</p> <p>. No publicado a texto completo (dossier del EPAR)</p> <p>. La dosis de LV fue la mínima recomendada</p> <p>. Dudosa aplicabilidad clínica: no se describe claramente la escala de medida y no se conocen las características individuales de los pacientes</p>	<b>3</b>

<p>Katellaris CH et al. Clin Ther 2002; 24(10): 1561-75 (7)</p>	<p>Multicéntrico, randomizado, doble-ciego, paralelo, 6 semanas.</p> <p><i>Objetivo:</i> eficacia de OL frente a CD para mejorar la sintomatología</p>	<p>185 pacientes (4-77 años) con CAE y test cutáneo positivo a algún alérgeno habitual</p>	<p>OL (2 veces/d) vs CD (4 veces/d)</p>	<p>Reducción del prurito (*) y de la hiperemia conjuntival (#)</p> <p>Medición: días 0,3,7,14,30,42 (AIT)</p>	<p>- Prurito (días 0/42) OL: 4/1,30 CD: 4/1,88</p> <p>p&lt; 0,05</p> <hr/> <p>- Hiperemia (días 0/42) OL: 2,51/0,69 CD: 2,51/0,94</p> <p>p&lt; 0,05</p>	<p>. Estudio pivotal . Significación estadística mínima y sólo al final del tratamiento . La eficacia de OL mejoró al aumentar la concentración ambiental de polen.</p>	<p><b>5</b></p>
<p>Abelson MB et al. Clin Ther 2003; 25(3): 931-47 (6)</p>	<p>Multicéntrico, randomizado, doble-ciego, paralelo, 10 semanas.</p> <p><i>Objetivo:</i> eficacia de OL frente a placebo para prevenir y mejorar la sintomatología en relación a la concentración ambiental de polen.</p>	<p>131 pacientes (18-87 años) con CAE y test cutáneo positivo a algún alérgeno habitual</p>	<p>OL vs placebo (lágrimas artificiales) 2 veces/d</p>	<p>Reducción del prurito y de la hiperemia conjuntival (&amp;).</p> <p>Medición: días 0,7,14,28,35,42,56,70 (AIT)</p>	<p>- Prurito (días 0/70) OL: 1,59/0,55 Placebo: 1,70/1,00</p> <p>p&lt; 0,05</p> <hr/> <p>- Hiperemia (días 0/70) OL: 1,25/0,38 Placebo: 1,40/0,72</p> <p>p&lt; 0,05</p>	<p>. Estudio pivotal . Significación estadística mínima y sólo cuando la concentración ambiental de polen era máxima (placebo ineficaz) . Escasa aplicabilidad clínica: preselección de los pacientes . Planificado para comprobar los resultados de un estudio previo también frente a placebo</p>	<p><b>5</b></p>

<p>Lanier BQ et al. Ann Allergy Asthma Immunol 2001; 86(6): 641-8 (11)</p>	<p>Multicéntrico, randomizado, ciego-sencillo (observador), paralelo, 7 días</p> <p><i>Objetivo:</i> eficacia de la asociación de OL + LO frente a LO para mejorar la sintomatología</p>	<p>94 pacientes (7- 74 años) con CAE moderada- grave y test cutáneo positivo a algún alérgeno habitual</p>	<p>OL (2 veces/d) + LO (10mg/d) vs LO (10 mg/d)</p>	<p>Reducción del prurito (*) y de la hiperemia conjuntival (#)</p> <p>Medición: días 0,3,7</p>	<p>- Prurito (días 0/7) OL+LO: 3,96/2,21 LO: 4,00/2,74 p= 0,04</p> <p>- Hiperemia (días 0/7): OL+LO: 2,20/1,36 LO: 2,22/1,55</p> <p>NS</p>	<p>. Significación estadística mínima . La valoración del prurito por parte de los pacientes podría estar sesgada al ser ciego sólo para el observador . Escasa duración</p>	<p><b>3</b></p>
--	--	--	---	--	--	--	-----------------

<p>Yailali V et al. Acta Ophtalmol Scand 2003; 81(4): 378-82 (9)</p>	<p>Randomizado, ciego-sencillo, paralelo frente a placebo, 15 días</p> <p><i>Objetivo:</i> eficacia de OL frente a KT para mejorar la sintomatología</p>	<p>40 pacientes(15-25 años) con CAE</p>	<p>OL (1 gota en un ojo) + placebo (1 gota en el otro ojo) vs KT (1 gota en un ojo) + placebo (1 gota en el otro ojo)</p>	<p>Reducción del prurito (valorado por los pacientes) y de la hiperemia conjuntival (valorado por el investigador) (\$):</p> <p>Medición: 30 min y días 2,7,15</p>	<p>- Prurito (días 0/15): OL: 2,3/0,0 KT: 2,5/0,2 p&lt; 0,05</p> <p>- Hiperemia (días 0/15): OL: 2,0/0,3 KT: 2,2/0,4 NS</p>	<p>. Significación estadística mínima. . La valoración del prurito por parte de los pacientes podría estar sesgada al ser ciego-sencillo . Dificultad para valorar efectos externos al área oftálmica (administración en un sólo ojo) . Selección deficiente de pacientes: ausencia de test cutáneo (sólo historia clínica y sintomatología) y variabilidad de exposición al polen (pacientes de distintas zonas)</p>	<p><b>2</b></p>
--	--	---	---	--	---	---	-----------------

<p>Aguilar AJ. Acta Ophthalmol Scand Suppl 2000; 78(230): 52-55 (10)</p>	<p>15 días</p> <p><i>Objetivo:</i> eficacia de OL frente a KF (0,05%) para mejorar la sintomatología</p>	<p>80 pacientes adultos con CAE</p>	<p>OL vs KF (1 gota en el ojo afectado 2 veces/d)</p>	<p>Reducción del prurito y la hiperemia conjuntival (\$): % de pacientes</p> <p>Medición: 30 min y días 2,7,14</p>	<p>- Prurito (30 min/día 7): OL: 62,5%/87,5% KF: 47,5%/75%</p> <hr/> <p>NE</p> <p>- Hiperemia (30 min/día 7): OL: 42,5%/80% KF: 20%/60%</p> <p>NE</p>	<p>. Metodología poco clara: no se especifica tipo de estudio, randomización, método del ciego, características de los pacientes, forma de medición de los síntomas, procedimiento estadístico, valores absolutos de los resultados, etc</p> <p>. Selección deficiente de pacientes: ausencia de test cutáneo (sólo historia clínica y sintomatología) y variabilidad de exposición al polen (pacientes de distintas zonas)</p>	<p><b>1</b></p>
--	--	-------------------------------------	---	--	---	---	-----------------

<p>Ganz M et al. Adv Ther 2003; 20(2): 79-91 (Abs) (12)</p>	<p>Randomizado, doble-ciego, paralelo, 3 semanas</p> <p><i>Objetivo:</i> eficacia de OL frente a KF (0,025%)</p>	<p>66 pacientes con CAE</p>	<p>OL vs KF (2 veces/d)</p>	<p>Tasa de respuesta positiva global valorada por los pacientes y por el investigador (%)</p> <p>Medición: días 5,21</p>	<p>- Valoración del paciente (días 5/21): OL: 54%/55% KF: 72%/91%</p> <p>NE</p> <p>- Valoración del investigador (días 5/21): OL: 55%/42% KF: 88%/94%</p> <p>NE</p>	<p>. Sólo disponible en forma de abstract: se desconocen las características de los pacientes, criterios de inclusión y exclusión, nº de pacientes evaluados, procedimiento metodológico, escala de medida empleada, etc; no es posible valorar la calidad del estudio. . La respuesta fue inferior en los pacientes tratados con OL</p>	<p><b>2</b></p>
---	--	---------------------------------	-----------------------------	--	---	--	-----------------

OL= olopatadina (colirio 0,1%)

CD= cromoglicato disódico (colirio 2%)

LV= levocabastina (colirio 0,05%)

LO= loratadina oral

KT= ketorolaco trometamol (colirio 0,5%)

KF= ketotifeno fumarato (colirio)

CAE= conjuntivitis alérgica estacional

(&)= escala de 0-5 (ausencia-contínuo); valorada por el paciente

(#)= escala de 9 puntos: 0-4 (ausencia-grave) con incrementos de 0,5; valorada por el investigador (lámpara de hendidura)

(\* )= escala de 0-4 (ausencia-grave); valorada por el paciente

(\$)= escala 0-3 (ausencia-grave)

AIT= análisis por intención de tratar

NS= resultados no significativos

NE= no se especifica en el estudio la significación de los resultados

(\* ) Estudio de baja calidad: puntuación < 3