

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

IOPIMAX 10 mg/ml colirio en solución

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Apraclonidina 10 mg/ml (como hidrocloreuro)

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Colirio en solución.

IOPIMAX 10 mg/ml es una solución ligeramente amarillenta.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

IOPIMAX 10 mg/ml está indicado para controlar o prevenir las elevaciones post-quirúrgicas de la presión intraocular que se producen en pacientes tras la cirugía con láser del segmento anterior. (Se han realizado ensayos clínicos en trabeculoplastia, iridotomía y capsulotomía).

4.2. Posología y forma de administración

Solo para uso tópico oftálmico.

Adultos (incluyendo pacientes de edad avanzada):

Se debe instilar una gota de IOPIMAX 10 mg/ml en el ojo en el que se vaya a realizar la cirugía, una hora antes de iniciar la cirugía con láser del segmento anterior. Se debe instilar una segunda gota en el mismo ojo nada más finalizar el procedimiento quirúrgico.

Si por algún motivo la gota de IOPIMAX 10 mg/ml no se retiene en el ojo tras la administración, se deberá instilar una nueva gota.

Después de la instilación se recomienda realizar una oclusión naso-lacrimal o cerrar suavemente el párpado. Esto puede reducir la absorción sistémica de los medicamentos que se administran por vía oftálmica reduciéndose así los efectos adversos sistémicos.

No existen precauciones especiales para la administración en pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de IOPIMAX en niños, por lo que no se recomienda el uso de IOPIMAX 10 mg/ml en niños.

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

4.3. Contraindicaciones

- En pacientes con antecedentes de enfermedades cardiovasculares severas o inestables y que no es posible controlar médicamente.
- Uso en niños.
- En pacientes que están siendo tratados con inhibidores de la monoaminoxidasa, simpaticomiméticos sistémicos o antidepresivos tricíclicos.
- En pacientes con hipersensibilidad al principio activo (apraclonidina o clonidina) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias:

Aunque la administración tópica de dos gotas de IOPIMAX 10 mg/ml ejerció un efecto mínimo sobre la frecuencia cardíaca o la tensión arterial en los pacientes incluidos en ensayos clínicos y que fueron sometidos a cirugía con láser del segmento anterior, incluidos pacientes con enfermedades cardiovasculares, se debe considerar la posibilidad de que se produzca una crisis vasovagal y tener precauciones en pacientes con antecedentes de estos episodios. IOPIMAX 10 mg/ml se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de angina de pecho, insuficiencia coronaria grave, infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca sintomática, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia renal crónica, enfermedad de Raynaud o tromboangitis obliterante. Debido a que en ocasiones aisladas se ha asociado la apraclonidina con la depresión, se recomienda precaución y monitorización de pacientes con depresión.

Precauciones:

No existen datos del uso tópico de apraclonidina en pacientes con insuficiencia renal o hepática. La absorción sistémica de apraclonidina tras la administración oftálmica es baja, con niveles plasmáticos inferiores a 1,0 ng/ml. No obstante, se recomienda monitorizar los pacientes con disfunción renal o hepática. También se recomienda controlar los parámetros cardiovasculares en pacientes con disfunción hepática debido a que tras la administración sistémica de clonidina, ésta se metaboliza parcialmente en el hígado.

Puesto que la apraclonidina es un potente hipotensor ocular, se debe realizar una monitorización estrecha en aquellos pacientes que presenten una reducción exagerada de la presión intraocular.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Considerando los niveles plasmáticos de apraclonidina que se alcanzan tras administración vía oftálmica, el riesgo de interacciones clínicamente relevantes se estima bajo.

Iopimax 10 mg/ml está contraindicado en pacientes que están siendo tratados con inhibidores de la monoaminoxidasa (ver sección 4.3).

Aunque durante los ensayos clínicos con IOPIMAX 10 mg/ml no hubo interacciones medicamentosas específicas con medicamentos tópicos para el glaucoma o medicamentos sistémicos, se debe considerar la posibilidad de un efecto aditivo o potenciador con depresores del SNC (alcohol, barbitúricos, opiáceos, sedantes, anestésicos). Existe una posibilidad teórica de que el uso de IOPIMAX 10 mg/ml con simpaticomiméticos tópicos, pueda originar un aumento de la tensión arterial, por lo que se debe medir la tensión arterial al inicio del tratamiento en los pacientes tratados con estas combinaciones de fármacos.

Se recomienda, precaución en pacientes que estén tomando antidepresivos tricíclicos que podrían afectar al metabolismo y a la absorción de las aminas circulantes.

Se ha registrado un caso de efecto aditivo hipotensor con la combinación de clonidina sistémica y tratamiento con neurolepticos. La clonidina sistémica podría inhibir la producción de catecolaminas en respuesta a la hipoglucemia inducida por insulina y enmascarar los signos y síntomas de la hipoglucemia.

Debido a que la apraclonidina podría disminuir la tensión arterial y el pulso, se recomienda precaución al utilizar betabloqueantes (oftálmicos y sistémicos), antihipertensivos y glucósidos cardíacos. Se deberá monitorizar frecuentemente el pulso y la tensión arterial en aquellos pacientes que usen fármacos cardiovasculares junto con IOPIMAX 10 mg/ml También se deberá tener precaución cuando se use simultáneamente clonidina y otros agentes farmacológicos similares.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se han realizado estudios adecuados sobre la utilización de IOPIMAX 10 mg/ml en mujeres embarazadas. Los estudios preclínicos con apraclonidina han mostrado embriotoxicidad (ver sección 5.3). No se conoce el riesgo potencial para humanos. Por lo que no se recomienda utilizar Iopimax 10 mg/ml durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si apraclonidina aplicada tópicamente se excreta por la leche humana. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con IOPIMAX 10 mg/ml.

Fertilidad

No se han realizado estudios para evaluar el efecto de la administración oftálmica de este medicamento sobre la fertilidad femenina o masculina. No se observaron efectos sobre la fertilidad en ratas después de la administración oral de apraclonidina.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Iopimax 10 mg/ml puede causar mareo y somnolencia. No se recomienda conducir vehículos o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa más frecuente en ensayos clínicos fue boca seca que ocurrió en el 5,6% de los pacientes. Otras reacciones adversas frecuentes incluyeron retracción del párpado y midriasis, que

ocurrieron aproximadamente del 3% al 4% de los pacientes. El resto de reacciones adversas ocurrieron en menos del 2% de los pacientes.

Tabla resumen de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se han notificado durante ensayos clínicos y vigilancia postcomercialización. Se clasifican de acuerdo con el siguiente criterio: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad, dentro de cada intervalo de frecuencia.

Sistema de clasificación de órganos	Término preferido MedDRA (v.19.0)
Trastornos del sistema inmunológico	<i>No conocida:</i> Hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	<i>Frecuentes:</i> Disgeusia <i>Poco frecuentes:</i> Síncope vasovagal, parestesia, disminución de la libido, irritabilidad, mareo postural, dolor de cabeza <i>Raras:</i> Hipoestesia
Trastornos oculares	<i>Frecuentes:</i> Hiperemia ocular, midriasis, ojo_seco, sensación anormal en el ojo, retracción del párpado, trastorno ocular (blanqueamiento conjuntival) <i>Poco frecuentes:</i> Hemorragia conjuntival, inflamación ocular, trastorno de los párpados (retracción del párpado superior), hipotonía del ojo, agudeza visual reducida (visión débil), visión borrosa, alergia ocular, prurito ocular, irritación ocular, molestia ocular, queratitis puntiforme
Trastornos cardíacos	<i>Poco frecuentes:</i> Frecuencia cardíaca irregular, bradicardia, palpitaciones
Trastornos psiquiátricos	<i>Poco frecuentes:</i> Insomnio, sueños anormales
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<i>Frecuentes:</i> Sequedad nasal <i>Raras:</i> Disnea, aumento de la secreción de las vías respiratorias altas, molestias nasales
Trastornos vasculares	<i>Poco frecuentes:</i> Hipotensión ortostática <i>No conocida:</i> Hipotensión, hipertensión
Trastornos gastrointestinales	<i>Frecuentes:</i> Boca seca <i>Poco frecuentes:</i> Diarrea, vómitos, dolor abdominal, molestias estomacales, náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<i>Raras:</i> Hiperhidrosis, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido	<i>Raras:</i> Dolor en las extremidades

conjuntivo	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<i>Frecuentes:</i> Fatiga <i>Raras:</i> Dolor torácico, sensación de calor, sensación de frío y calor

Población pediátrica

El uso de Iopimax 10 mg/ml está contraindicado en niños. En neonatos y niños menores de 1 año de edad se han notificado reacciones que incluyen letargo, bradicardia y disminución de la saturación de oxígeno, incluso con la administración de una única dosis de apraclonidina (ver secciones 4.3 y 4.9)

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9. Sobredosis

En caso de sobredosis accidental, IOPIMAX 10 mg/ml puede eliminarse del ojo con agua o solución salina estéril

Una niña de 2 meses recibió una gota de IOPIMAX 10 mg/ml en cada ojo. Dos o tres horas más tarde, la niña presentó extrema palidez, hipotermia y miosis. Entró en coma y fue tratada con una perfusión de glucosa. La niña mostró respuesta aunque en letargia y se vio que la frecuencia cardíaca era lenta pero regular. La niña se recuperó completamente y sin secuelas.

Un niño de 23 meses que ingirió vía oral una cantidad desconocida de IOPIMAX 5 mg/ml fue ingresado en el hospital con hipotermia, bradicardia y somnolencia. Los análisis de sangre revelaron niveles séricos de 2,9 ng/ml de apraclonidina. Fue reanimado y tratado con atropina y dopamina con resolución de la hipotermia y bradicardia en 4 horas. El niño estuvo somnoliento durante 24 horas y fue dado de alta a las 48 horas después de su admisión, sin secuelas.

Se conoce que la sobredosis con clonidina oral causa hipotensión, hipertensión transitoria, astenia, vómitos, irritabilidad, disminución o ausencia de reflejos, letargia, somnolencia, sedación o coma, palidez, hipotermia, bradicardia, defectos de conducción, arritmias, sequedad de la boca, miosis, apnea, depresión respiratoria, hipoventilación y convulsiones. El tratamiento de una sobredosis oral incluye tratamiento sintomático y de soporte; se deberá mantener una buena ventilación respiratoria. La hemodiálisis tiene un valor limitado debido a que solamente un máximo del 5% de fármaco circulante se elimina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Oftalmológicos; preparaciones antiglaucoma y mióticos.
Código ATC: S01E A03

5.1. Propiedades farmacodinámicas

La apraclonidina es un agonista alfa-2-adrenérgico relativamente selectivo, que carece de actividad estabilizante de membrana significativa (anestésico local). Cuando se instila en el ojo, la apraclonidina actúa disminuyendo la presión intraocular. La apraclonidina oftálmica ejerce un efecto mínimo sobre los

parámetros cardiovasculares. Estudios de fluorofotometría acuosa en humanos sugieren que el mecanismo de la acción hipotensora ocular de la apraclonidina está relacionado con una reducción en la producción de humor acuoso.

Los efectos de IOPIMAX 10 mg/ml se aprecian generalmente desde la primera hora y la reducción máxima de la presión intraocular se produce generalmente de tres a cinco horas después de la administración de una dosis única.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración tópica-ocular en conejos albinos Nueva Zelanda, la apraclonidina alcanzó las concentraciones máximas en el humor acuoso, el iris, el cuerpo ciliar y el cristalino después de dos horas. La córnea presentaba la concentración más alta en el menor período de tiempo (20 minutos). La distribución de la apraclonidina en los tejidos, desde la concentración más alta a la más baja en microgramos equivalente por gramo de tejido, fue la siguiente: córnea, iris-cuerpo ciliar, humor acuoso, cristalino y humor vítreo. Se ha determinado que el tiempo medio de eliminación de la apraclonidina del humor acuoso es de aproximadamente dos horas.

La concentración plasmática de apraclonidina tras una administración tópica-ocular y bilateral de una solución oftálmica de apraclonidina 0,5% a voluntarios sanos, tres veces al día, fue inferior a 1,0 ng/mL. Se alcanzó un nivel estacionario a los cinco días de la administración. La vida media de eliminación sistémica de la apraclonidina fue de aproximadamente 8 horas.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La administración de apraclonidina a gatos y monos por vía intravenosa y por vía tópica-ocular dio lugar a una reducción del flujo sanguíneo en el segmento anterior mientras que el flujo sanguíneo en el segmento posterior (es decir retina, coroides o cabeza del nervio óptico) no se vio afectado. El tratamiento crónico de primates con hidrocloreuro de apraclonidina 1,5% por vía oftálmica, tres veces al día durante un año, no originó alteraciones morfológicas.

Toxicidad Aguda

Se evaluó la toxicidad aguda por vía intravenosa y vía oral en ratas y ratones, y por vía oral en primates. La DL₅₀ oral aproximada variaba desde 5,04 mg/kg (ratones) a 63,9 mg/kg (ratas); no hubo muertes en primates con 55 mg/kg. En los roedores los signos tóxicos incluían letargia, hipotermia, opacidad corneal y zonas hemorrágicas al igual que distensión del tracto gastrointestinal. Se considera que la causa de muerte de los ratones es la inhibición pronunciada de la motilidad gastrointestinal. La disminución de la motilidad intestinal se observó en ratones tras la administración intravenosa de 0,1 mg/kg. Se observó letargia y alteración de la defecación en monos tras la administración oral de 55 mg/kg. La dosis oftálmica normal en humanos es aproximadamente 0,01 mg/kg/día.

Toxicidad Crónica y Subcrónica

Los conejos toleraron soluciones de hidrocloreuro de apraclonidina al 0,5%, 1% ó 1,5% (2 gotas tres veces al día) durante un período de un mes sin signos de toxicidad sistémica. Se observó esporádicamente opacidad corneal mínima en algunos ojos tratados con la solución de hidrocloreuro de apraclonidina 1,5%.

Ratas y ratones recibieron dosis orales diarias de hasta 1,2 mg/kg y 2 mg/kg, respectivamente, durante un período de 13 semanas. La muerte se produjo en ratas con 1,2 mg/kg/día y en ratones con 1,6 mg/kg/día. Las reacciones farmacotóxicas incluían alteración de la defecación y distensión del abdomen además de opacidad corneal principalmente en ratones hembras del grupo tratado con la dosis alta. Las ratas del grupo tratado con la dosis alta que murieron antes de finalizar el estudio mostraron efectos linfocíticos en el bazo y timo, pero estos efectos no se observaron en los animales que sobrevivieron hasta el final del estudio. No se observaron efectos tóxicos u oftálmicos relacionados con el fármaco en monos que recibieron soluciones de hidrocloreto de apraclonidina al 0,5%, 1% y 1,5% mediante administración tópica-ocular, tres veces al día durante un año.

Tolerancia Local

La administración tópica ocular de soluciones de hidrocloreto de apraclonidina al 0,5%, 1% y 1,5% (2 gotas instiladas a intervalos de 30 minutos en un ojo durante 6 horas) produjo irritación corneal y conjuntival dosis dependiente en el conejo.

La evaluación del potencial de sensibilización en el cobaya demostró que el hidrocloreto de apraclonidina tiene un poder de sensibilización moderado.

Riesgo Mutagénico y Carcinogénico

Se obtuvieron resultados negativos en todos los ensayos de mutagenia con hidrocloreto de apraclonidina utilizando diferentes sistemas estándares.

Estudios a largo plazo de dos años, en los que se evaluó el poder cancerígeno en ratas (a dosis de 0,1, 0,3 y 1,0 mg/kg/día) y ratones (a dosis de 0,1, 0,3 y 0,6 mg/kg/día) no mostraron indicios de poder cancerígeno del hidrocloreto de apraclonidina.

Ambas especies mostraron un aumento en la incidencia de cambios oculares (mineralización y neovascularización de la córnea, y queratitis), los cuales se consideran relacionados con el efecto farmacológico del fármaco, que produce una reducción de la capa lagrimal. Se observaron además cambios renales (mineralización) en ratas a partir de 0,3 mg/kg/día.

Toxicidad en la Función Reproductora

Los estudios llevados a cabo en ratas y conejos no sugieren ningún efecto teratógeno causado por apraclonidina. Se observó embriotoxicidad en hembras preñadas de conejo, a las que se había administrado, durante el período completo de organogénesis, dosis orales de apraclonidina, que incluso eran tóxicas para la hembra preñada (dosis > 1,25 mg/kg/día), siendo los niveles de exposición más de 100 veces superiores a la dosificación diaria recomendada para IOPIMAX 10 mg/ml, considerando a una persona de 50 kg.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Acetato de sodio,
Cloruro de sodio,
Ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio (para ajustar el pH),
y agua purificada.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

Sin abrir: 2 años.

Usar inmediatamente después de abrir el envase por primera vez.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el envase original.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Dos envases monodosis de polietileno de baja densidad (LDPE) sellados, conteniendo 0,25 ml, acondicionados en un sobre de aluminio.

Las presentaciones son las siguientes:

- 1 caja que contiene 1 sobre con 2 envases monodosis
- 1 caja que contiene 5 sobres con 2 envases monodosis
- 1 caja que contiene 6 sobres con 2 envases monodosis
- 1 caja que contiene 10 sobres con 2 envases monodosis
- 1 caja que contiene 12 sobres con 2 envases monodosis
- 1 caja que contiene 15 sobres con 2 envases monodosis
- 1 caja que contiene 20 sobres con 2 envases monodosis
- 1 caja que contiene 25 sobres con 2 envases monodosis

Puede que no se comercialicen todas las presentaciones.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Para un solo uso.

Desechar el contenido no utilizado inmediatamente después de su uso.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Essential Pharma Limited,
Vision Exchange Building
Triq it-Territorjals, Zone 1,
Central Business District,
Birkirkara, CBD 1070,
Malta

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

61.225

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

9 de abril 2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2018