

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

IOPIMAX 5 mg/ml colirio en solución

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

#### Composición cualitativa y cuantitativa

1 ml de solución contiene 5 mg de apraclonidina (como hidrocloreto).

#### Excipiente(s) con efecto conocido

1 ml de solución contiene 0,1 mg de cloruro de benzalconio.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Colirio en solución.

Solución incolora o ligeramente amarillenta.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

IOPIMAX 5 mg/ml está indicado para el tratamiento adicional a corto plazo del glaucoma crónico en pacientes con tratamiento médico máximo tolerado, los cuales necesitan una reducción adicional de la presión intraocular (PIO) con el fin de retrasar el tratamiento con láser o cirugía del glaucoma.

La eficacia respecto a la disminución de la PIO del IOPIMAX disminuye con el tiempo en la mayoría de los pacientes. Aunque algunos pacientes han recibido, con éxito, tratamiento con IOPIMAX durante largos períodos, el beneficio para la mayoría de los pacientes es inferior al mes.

La administración de IOPIMAX en aquellos pacientes que utilizan otros dos fármacos inhibidores de la secreción acuosa, (como betabloqueantes e inhibidores de la anhidrasa carbónica) como parte de su tratamiento médico máximo tolerado, puede no producir beneficios adicionales. Esto es debido a que el IOPIMAX es un inhibidor de la secreción acuosa y la adición de un tercer inhibidor podría no reducir significativamente la PIO.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

Se debe instilar una gota de IOPIMAX en el ojo (s) afectado (s) tres veces al día (t.i.d). Puesto que IOPIMAX se va a utilizar en combinación con otros tratamientos antiglaucomatosos, se debe mantener un

intervalo de aproximadamente 5 minutos entre la instilación de cada medicamento para prevenir la pérdida de la dosis previa. Las pomadas oftálmicas deben administrarse en último lugar. Si por cualquier causa la gota de IOPIMAX cae fuera del ojo, el paciente debe repetir la instilación de otra gota. La duración máxima recomendada del tratamiento es de un mes, debido a la pérdida de efectividad con el tiempo (taquifilaxis). Sin embargo, algunos pacientes pueden beneficiarse del tratamiento con IOPIMAX durante períodos mayores.

No existen precauciones especiales para la administración a personas de edad avanzada.

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de IOPIMAX en niños. No se dispone de datos.

#### Forma de administración

Solo para uso oftálmico.

Se debe retirar el anillo de plástico del precinto si está suelto antes de utilizar.

Después de la instilación es recomendable cerrar suavemente los ojos u ocluir el conducto nasolagrimal. De este modo puede reducirse la absorción sistémica de los medicamentos administrados por vía oftálmica y conseguirse una disminución de los efectos secundarios sistémicos.

#### **4.3. Contraindicaciones**

- IOPIMAX está contraindicado en pacientes con antecedentes de cardiopatías graves o inestables y no controlables, incluida la hipertensión arterial grave y mal controlada médicamente.
- IOPIMAX está contraindicado en niños.
- IOPIMAX está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo (apraclonidina), a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a la clonidina sistémica y en aquellos pacientes que están siendo tratados con inhibidores de la monoaminoxidasa, simpaticomiméticos sistémicos o antidepresivos tricíclicos.

#### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Aunque la administración tópica de IOPIMAX ejerció un efecto mínimo sobre la frecuencia cardiaca o la tensión arterial en los pacientes con glaucoma incluidos en los ensayos clínicos, incluidos pacientes con enfermedades cardiovasculares, se debe considerar la posibilidad de un ataque vasovagal y tener precauciones en pacientes con antecedentes de estos episodios.

IOPIMAX se debe utilizar con precaución en pacientes con angina, insuficiencia coronaria grave, infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardiaca global, hipertensión, enfermedad cardiovascular incluyendo apoplejía, enfermedad cerebrovascular, síndrome de Parkinson, insuficiencia renal crónica, enfermedad de Raynaud o tromboangitis ocluyente.

Debido a que en ocasiones aisladas se ha asociado la apraclonidina con la depresión, se recomienda precaución y monitorización de pacientes con depresión.

En glaucoma en fase terminal, si inmediatamente tras la administración del IOPIMAX se produce una disminución de la visión, se deberá suspender el tratamiento.

Como en el caso de todos los pacientes glaucomatosos con tratamiento médico máximo tolerado, aquellos tratados con IOPIMAX con el fin de retrasar la cirugía deberán de realizárseles frecuentes exámenes de seguimiento y el tratamiento deberá interrumpirse si la presión intraocular aumenta significativamente. La pérdida de efectividad, que ocurre con el tiempo en la mayoría de los pacientes, parece tener una incidencia individual con tiempo de inicio variable y debe ser estrechamente monitorizada. Además, se deberá controlar periódicamente los campos visuales de estos pacientes.

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

El uso de IOPIMAX puede producir una reacción de intolerancia ocular caracterizada, globalmente o en parte, por síntomas de hiperemia ocular, prurito ocular, molestias oculares, lagrimeo aumentado, sensación anormal en los ojos, y edema de párpados y conjuntiva (ver sección 4.8). En caso de producirse estos síntomas oculares, se deberá interrumpir el tratamiento con IOPIMAX. Además, los datos preclínicos sugieren que podría haber pacientes que desarrollen una sensibilización por contacto tras la administración continuada del fármaco. Las intolerancias oculares son más comunes en pacientes tratados durante más de un mes.

Si se interrumpe el tratamiento, en el caso de un aumento de la PIO, deberá instaurarse un tratamiento alternativo o cirugía para controlar la presión.

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.

#### IOPIMAX contiene cloruro de benzalconio

Este medicamento contiene 0,5 mg, 1 mg de cloruro de benzalconio en cada 5 ml o 10 ml respectivamente, equivalente a 0,1 mg/ml.

IOPIMAX contiene cloruro de benzalconio que podría provocar irritación ocular y se sabe que decolora las lentes de contacto blandas. Debe evitarse el contacto con las lentes de contacto blandas. Informe a los pacientes que se deben retirar las lentes de contacto antes de usar IOPIMAX y esperar 15 minutos tras la instilación de la dosis antes de volver a colocarlas.

Se ha notificado que el cloruro de benzalconio puede causar irritación ocular, síntomas de ojo seco y puede afectar a la película lacrimal y a la superficie de la córnea. Debe utilizarse con precaución en pacientes con ojo seco y en pacientes en los que la córnea pueda estar afectada. Se debe vigilar a los pacientes en caso de uso prolongado.

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

IOPIMAX está contraindicado en pacientes tratados con inhibidores de la monoamino oxidasa, simpaticomiméticos sistémicos o antidepresivos tricíclicos (ver sección 4.3).

El riesgo de interacciones clínicamente relevantes se estima bajo, teniendo en consideración los niveles plasmáticos de apraclonidina que se presentan cuando se administra por vía oftálmica. No se han descrito

interacciones con otros fármacos en aquellos pacientes que estaban siendo tratados con medicamentos concomitantes para el glaucoma o para otras alteraciones oculares o para cualquier enfermedad sistémica concomitante durante los estudios clínicos. Aunque durante los ensayos clínicos con IOPIMAX no hubo interacciones medicamentosas específicas con medicamentos 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 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 neurolépticos. 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. También se deberá tener precaución cuando se use simultáneamente clonidina y otros agentes farmacológicos similares.

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

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

No hay estudios o éstos son limitados de IOPIMAX en mujeres embarazadas. No se recomienda a utilizar IOPIMAX durante el embarazo.

Los estudios realizados con animales han puesto de manifiesto la ausencia de efectos teratogénicos en ratas y conejos. Se ha observado embriotoxicidad en conejas preñadas con dosis orales de apraclonidina (dosis >1,25 mg/kg/día), que fueron tóxicas a nivel materno y que se administraron durante todo el periodo de organogénesis a niveles de exposición (mg/kg/día) 60 veces superiores a la dosificación recomendada para el IOPIMAX considerando una persona de 50 kg.

##### Lactancia

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

##### Fertilidad

No se han realizado estudios para evaluar el efecto de la administración oftálmica de IOPIMAX sobre la fertilidad masculina o femenina. 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**

La influencia de IOPIMAX sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Puesto que los fármacos similares a la clonidina pueden causar mareo o somnolencia, no se recomienda conducir vehículos o utilizar máquinas. Debe advertirse a los conductores y operarios de maquinaria del riesgo relacionado con el uso de este medicamento.

#### **4.8. Reacciones adversas**

##### Resumen del perfil de seguridad

En estudios clínicos con IOPIMAX las reacciones adversas más frecuentes fueron hiperemia ocular, prurito en el ojo y conjuntivitis, ocurriendo en aproximadamente del 12% al 23% de los pacientes.

Las siguientes reacciones adversas se clasificaron 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 de 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.

<b>Sistema de clasificación por órganos</b>	<b>Término preferido MedDRA (v.19.0)</b>
Infecciones e infestaciones	<i>Frecuentes:</i> rinitis
Trastornos del sistema inmunológico	<i>No conocida:</i> hipersensibilidad
Trastornos psiquiátricos	<i>Poco frecuentes:</i> depresión, nerviosismo, insomnio
Trastornos del sistema nervioso	<i>Frecuentes:</i> cefalea, disgeusia <i>Poco frecuentes:</i> mareo, coordinación anormal, somnolencia, parestesia
Trastornos oculares	<i>Muy frecuentes:</i> conjuntivitis, prurito en el ojo, hiperemia ocular <i>Frecuentes:</i> edema palpebral, ojo seco, folículos conjuntivales, sensación de cuerpo extraño en los ojos, costra en el margen del párpado, lagrimeo aumentado, molestia ocular <i>Poco frecuentes:</i> midriasis, queratitis, queratopatía, deterioro visual, agudeza visual disminuida, fotofobia, visión borrosa, erosión corneal, infiltrados corneales, blefaroespasma, blefaritis, ptosis palpebral, eritema del párpado, dolor ocular, edema ocular, trastorno de los párpados, escamas en los párpados, retracción de los párpados, trastorno vascular de la conjuntiva, edema conjuntival, secreción ocular, irritación ocular
Trastornos cardíacos	<i>Poco frecuentes:</i> dolor torácico, edema periférico, arritmia
Trastornos vasculares	<i>Poco frecuentes:</i> vasodilatación
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<i>Frecuentes:</i> sequedad nasal <i>Poco frecuentes:</i> asma, disnea, rinorrea, parosmia, irritación de garganta
Trastornos gastrointestinales	<i>Frecuentes:</i> boca seca <i>Poco frecuentes:</i> náuseas, estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<i>Frecuentes:</i> dermatitis <i>Poco frecuentes:</i> dermatitis de contacto, edema facial
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<i>Poco frecuentes:</i> mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<i>Frecuentes:</i> astenia <i>Poco frecuentes:</i> malestar, fatiga, irritabilidad
Exploraciones complementarias	<i>Poco frecuentes:</i> coloración corneal

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

El uso de IOPIMAX puede producir una reacción de intolerancia ocular (ver sección 4.4). El comienzo de estas reacciones adversas se produjo a los 44 días de media (rango de 1-127 días).

En los estudios clínicos el porcentaje medio de discontinuación del IOPIMAX fue de un 15%. Los efectos más comúnmente producidos relacionados con la discontinuación fueron (por orden decreciente de frecuencia) hiperemia ocular, prurito ocular, lagrimeo aumentado, molestias oculares, edema de párpados, boca seca y sensación anormal en los ojos.

Debe ser considerada la posibilidad de bradicardia causada por el efecto agonista alfa-2-adrenérgico de la apraclonidina. Aunque en ensayos clínicos no se notificó bradicardia relacionada con IOPIMAX colirio, ésta ha sido ocasionalmente notificada durante vigilancia post-comercialización.

#### 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**

IOPIMAX puede eliminarse lavando los ojos con agua templada o solución salina estéril.

Se ha informado que la ingestión accidental o intencionada de clonidina 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 sobredosificación 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 es eliminado.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Oftalmológicos; Preparados antiglaucoma y mióticos.  
Código ATC: S01EA03.

#### Mecanismo de acción

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 5 mg/ml colirio 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 una administración tópica-ocular en conejos blancos de 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,

crystalino 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 hidrocloreto de apraclonidina tras una administración tópica-ocular y bilateral de IOPIMAX a voluntarios sanos, tres veces al día, fue inferior a 1,0 ng/ml. Se alcanzó un nivel estacionario a los cinco días. Se calcula que la vida media de éste fármaco es de ocho 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 del segmento posterior, es decir retina, coroides o cabeza del nervio óptico no se vio afectado. El tratamiento crónico de primates con apraclonidina 15 mg/ml por vía oftálmica, tres veces al día durante un año, no originó alteraciones morfológicas, las cuales serían indicativas de una vasoconstricción en el segmento anterior o posterior del ojo. Aunque no se han realizado estudios de flujo sanguíneo ocular en humanos, los estudios en animales sirven de base para demostrar la seguridad de éste fármaco utilizado para el tratamiento del glaucoma crónico.

#### Toxicidad aguda

La DL<sub>50</sub> por vía oral varió desde 5 mg/kg (ratones) a 64 mg/kg (ratas); no hubo muertes en primates con 55 mg/kg.

#### Toxicidad crónica y subcrónica

##### Administración oral

En ratas y ratones que recibieron dosis orales diarias de hasta 1,2 mg/kg y 2 mg/kg, respectivamente, durante un periodo de 13 semanas, las muertes se produjeron con dosis a partir de 1,2 mg/kg/día y de 1,6 mg/kg/día. Se observaron trastornos en la defecación, abdomen distendido y opacidad corneal.

##### Administración local

En conejos, la administración tópica-ocular de soluciones de hidrocloreto de apraclonidina (2 gotas instiladas a intervalos de 30 minutos en un ojo durante 6 horas) provocó irritación corneal y conjuntival dosis-dependiente desde la concentración de 5 mg/ml.

Una solución a 15 mg/ml (2 gotas t.i.d.) durante un mes fue tolerada en conejos, sin signos de toxicidad sistémica. Sin embargo, se observó irritación conjuntival y opacidad corneal leve y esporádica.

No se observaron efectos tóxicos sistémicos ni oftálmicos relacionados con el fármaco en monos que recibieron soluciones de hidrocloreto de apraclonidina a 5, 10 y 15 mg/ml por vía tópica-ocular, tres veces al día, durante un año.

#### Tolerancia local



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

#### Potencial mutagénico y tumorogénico

Se obtuvieron resultados negativos en todos los ensayos de mutagenicidad con hidrocloreto de apraclonidina utilizando diferentes sistemas estándares. Sin embargo, durante los estudios tumorogénicos se observaron efectos oculares (queratitis) y renales.

#### Toxicidad en la función reproductora

Aunque los estudios llevados a cabo en ratas y conejos no sugieren ningún efecto teratógeno, se observó una ligera toxicidad fetal con dosis 60 veces superiores a la dosis terapéutica.

### **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

#### **6.1. Lista de excipientes**

Cloruro de benzalconio  
Acetato de sodio (trihidrato)  
Cloruro de sodio  
Ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio (para ajuste de pH)  
Agua purificada

#### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

#### **6.3. Periodo de validez**

3 años.  
Desechar 4 semanas después de la primera apertura.

#### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 25°C. No refrigerar ni congelar.  
Conservar el envase en el embalaje exterior.

#### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Envase gotero (DROP-TAINER) blanco, de polietileno de baja densidad, de 5 ml o 10 ml con obturador de polietileno transparente de baja densidad y tapón de polipropileno blanco.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

#### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

## **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**

60.634

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

Fecha de la primera autorización: 8 de Octubre de 1996

Fecha de la renovación de la autorización: 20 de Octubre de 2010

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Enero 2021