

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ILEVRO SUSPENSIÓN OFTÁLMICA 0,3%

ILEVRO

NEPAFENACO 0,3%

Suspensión Oftálmica Estéril

1.- NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ILEVRO Suspensión Oftálmica **0,3%** (Nepafenaco)

2.- COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada 1 mL de suspensión contiene:

Activo: nepafenaco 3 mg.

Preservante: cloruro de benzalconio 0,05 mg.

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

3.- FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión Oftálmica.

Suspensión homogénea de color entre amarillo pálido y naranja oscuro.

4.- DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

ILEVRO Suspensión Oftálmica **0,3%** contiene nepafenaco un fármaco antiinflamatorio no **esteroidal** (AINE)

ILEVRO Suspensión Oftálmica **0,3%** está indicado en adultos para:

- Prevención y tratamiento del dolor y de la inflamación postoperatorios asociados a cirugía de catarata
- Reducción del riesgo de edema macular postoperatorio asociado con la cirugía de catarata en pacientes diabéticos (ver sección 5.1).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos, incluidos pacientes de edad avanzada

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ILEVRO SUSPENSIÓN OFTÁLMICA 0,3%

Para la prevención y el tratamiento del dolor y de la inflamación, la dosis es de 1 gota de ILEVRO Suspensión Oftálmica **0,3%**, administrada una vez al día en el saco conjuntival del ojo(s) afectado(s). Se debe empezar el día anterior a la cirugía de catarata, continuar durante el día de la cirugía y hasta los 21 días del periodo postoperatorio, según prescripción médica. Debe administrarse una gota adicional de 30 a 120 minutos antes de la cirugía.

Para la reducción del riesgo de edema macular asociado a cirugía de cataratas en pacientes diabéticos, la dosis de ILEVRO Suspensión Oftálmica **0,3%**, es una gota en el/los ojo/s afectado/s, una vez al día. La administración comienza 1 día antes de la cirugía, continúa el día de la cirugía y hasta ~~90~~ **60** días del periodo postoperatorio. Se debe administrar 1 gota adicional 30 – 120 minutos antes de la cirugía.

La dosis diaria de ILEVRO Suspensión Oftálmica **0,3%** proporciona la misma dosis diaria total de nepafenaco que tres dosis diarias de NEVANAC Suspensión Oftálmica **0,1%**.

Poblaciones especiales

Población pediátrica: No se ha establecido la seguridad y eficacia de ILEVRO ~~3 mg/ml~~ Suspensión Oftálmica **0,3%** en niños y adolescentes. No se recomienda su uso en niños mientras no existan datos disponibles.

Pacientes con insuficiencia hepática o renal: No se ha estudiado ILEVRO Suspensión Oftálmica **0,3%** en pacientes con hepatopatías o insuficiencia renal. Después de su administración oftálmica, nepafenaco se elimina principalmente por biotransformación y la exposición sistémica es muy baja. No se requiere ajuste de dosis en estos pacientes.

Pacientes geriátricos: No se han observado diferencias en la seguridad y eficacia del producto en pacientes geriátricos en comparación con pacientes más jóvenes.

Forma de administración

Vía oftálmica.

Se debe indicar a los pacientes agitar bien el frasco antes de la administración.

Después de quitar el tapón y antes de utilizar el medicamento por primera vez, se debe retirar el anillo del precinto de seguridad, especialmente si está suelto.

Presionar suavemente el frasco hasta que una gota caiga en el ojo.

Si una dosis es olvidada, aplicar solo una gota tan pronto como sea posible antes de volver a la rutina regular. No use una dosis doble para compensar la dosis perdida.

Agite bien antes de administrar.

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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ILEVRO SUSPENSIÓN OFTÁLMICA 0,3%

Para evitar una posible contaminación de la punta del cuentagotas y de la solución, debe tenerse la precaución de no tocar los párpados, áreas circundantes ni otras superficies con la punta del frasco. Se debe indicar a los pacientes que mantengan el frasco bien cerrado cuando no se utilice.

Si se olvida una dosis, se debe aplicar una gota lo antes posible antes de continuar con la posología habitual. No se debe aplicar una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Hipersensibilidad a otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES).
- **Pacientes a los que el ácido salicílico u otros AINES provoquen ataques de asma, urticaria o rinitis aguda.**

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Generales:

- ILEVRO Suspensión Oftálmica **0,3%** no se debe inyectar ni ingerir.
- Se debe indicar a los pacientes que eviten la exposición a la luz solar durante el tratamiento con ILEVRO Suspensión Oftálmica **0,3%**.

Efectos oculares:

- El uso de AINES oftálmicos puede causar queratitis. En algunos pacientes sensibles, el uso continuo de AINES oftálmicos puede provocar ruptura epitelial, adelgazamiento de la córnea, erosión corneal, úlcera corneal o perforación corneal (ver sección 4.8). Estos efectos pueden comprometer la visión. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con ILEVRO Suspensión Oftálmica **0,3%** en pacientes con evidencia de ruptura del epitelio corneal y se deberá realizar un seguimiento cuidadoso del estado de su córnea.
- Los AINES oftálmicos pueden enlentecer o retrasar la cicatrización. También se sabe que los corticoides oftálmicos enlentecen o retrasan la cicatrización. El uso concomitante de AINES y esteroides oftálmicos puede aumentar el riesgo de problemas de cicatrización. Por lo que se recomienda precaución cuando se administre ILEVRO Suspensión Oftálmica **0,3%** concomitantemente con corticosteroides, especialmente en pacientes con riesgo elevado de reacciones adversas corneales descritas a continuación.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ILEVRO SUSPENSIÓN OFTÁLMICA 0,3%

- La experiencia postcomercialización con AINES oftálmicos indica que existe un mayor riesgo de padecer reacciones adversas corneales que pueden comprometer la visión en pacientes sometidos a intervenciones oculares complicadas, en los que presentan denervación corneal, defectos en el epitelio corneal, diabetes mellitus, enfermedades de la superficie ocular (por ej. síndrome de ojo seco), artritis reumatoide o en los sometidos a repetidas intervenciones oculares en un corto periodo de tiempo. Por ello, los AINES oftálmicos deben usarse con precaución en estos pacientes. El uso prolongado de AINES oftálmicos puede aumentar el riesgo de aparición de reacciones adversas y su gravedad.
- Se ha notificado que la administración oftálmica de AINES asociada a cirugía ocular puede provocar un aumento del sangrado de los tejidos oculares (incluyendo hipemas). ILEVRO Suspensión Oftálmica 0,3% se debe usar con precaución en pacientes en los que exista tendencia al sangrado o que estén recibiendo otros medicamentos que puedan prolongar el tiempo de sangrado.
- **El uso de medicamentos antiinflamatorios por vía oftálmica puede enmascarar una infección ocular aguda y por otra parte los AINES no poseen propiedades antimicrobianas. En caso de infección ocular, su utilización conjunta con antiinfecciosos se debe realizar con precaución**

Lentes de contacto

- No se recomienda el uso de lentes de contacto durante el periodo postoperatorio de cirugía de catarata. Por lo tanto, debe recomendarse a los pacientes que no lleven lentes de contacto a menos que esté claramente indicado por su médico.

Cloruro de benzalconio

- ILEVRO Suspensión Oftálmica 0,3% contiene cloruro de benzalconio que puede producir irritación ocular y que altera el color de las lentes de contacto blandas. En caso de que sea necesario utilizar lentes de contacto durante el tratamiento, debe aconsejarse a los pacientes que se retiren las lentes de contacto antes de la aplicación y esperen 15 minutos antes de volver a colocarlas.
- Se han notificado casos de queratopatía puntiforme y/o queratopatía ulcerativa tóxica producidos por cloruro de benzalconio. Puesto que ILEVRO Suspensión Oftálmica 0,3% contiene cloruro de benzalconio, se aconseja un seguimiento cuidadoso de aquellos pacientes que utilicen este medicamento con frecuencia o durante un periodo prolongado.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ILEVRO SUSPENSIÓN OFTÁLMICA 0,3%

Sensibilidad cruzada

- Es posible que se produzca sensibilidad cruzada de nepafenaco con ácido acetilsalicílico, derivados del ácido fenilacético y otros AINES.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

- En estudios in vitro se ha observado un potencial muy bajo de interacciones con otros medicamentos e interacciones relacionadas con la unión a proteínas (ver sección 5.2).
- El uso concomitante de esteroides y AINES oftálmicos puede aumentar el riesgo de problemas de cicatrización.
- El uso concomitante de ILEVRO Suspensión Oftálmica **0,3%** y medicamentos que prolongan el tiempo de sangrado puede aumentar el riesgo de hemorragia (ver sección 4.4).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

No se debe utilizar NEVANAC en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Embarazo

No hay datos adecuados relativos al uso de ILEVRO Suspensión Oftálmica **0,3%** en mujeres embarazadas. No se observaron efectos teratogénicos significativos en ratas y conejos a los cuales se les administraron dosis orales superiores a más de 2500 veces la dosis máxima recomendada en uso ocular en humanos. Debido a que después del tratamiento con ILEVRO Suspensión Oftálmica **0,3%** la exposición sistémica es insignificante, el riesgo durante el embarazo puede considerarse bajo. Sin embargo la inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar negativamente al embarazo y/o al desarrollo embrional/fetal y/o al parto y/o al desarrollo postnatal.

ILEVRO Suspensión Oftálmica **0,3%** no está recomendado durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si nepafenaco es excretado en la leche humana. Los estudios en animales muestran que nepafenaco se excreta en la leche de ratas después de la administración vía oral. Sin embargo, dado que la exposición sistémica a nepafenaco en mujeres en periodo de lactancia es insignificante, no se espera que tenga efectos en los lactantes.

ILEVRO Suspensión Oftálmica **0,3%** puede administrarse durante la lactancia.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ILEVRO SUSPENSIÓN OFTÁLMICA 0,3%

Fertilidad

No hay datos relativos al efecto de ILEVRO Suspensión Oftálmica 0,3% sobre la fertilidad humana. No se observaron efectos significativos en ratas luego de la administración de dosis 2500 veces superiores a la dosis máxima recomendada en uso ocular en humanos

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de ILEVRO Suspensión Oftálmica 0,3% sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

La visión borrosa transitoria y otras alteraciones visuales pueden afectar la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Si aparece visión borrosa durante la instilación, el paciente debe esperar hasta que la visión sea nítida antes de conducir o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En los ensayos clínicos, en los que se administró ILEVRO Suspensión Oftálmica 0,3% a más de 1900 pacientes, las reacciones adversas más frecuentemente reportadas fueron queratitis puntiforme, queratitis, sensación de cuerpo extraño en el ojo y dolor ocular las cuales ocurrieron entre el 0,4% y el 0,1% de los pacientes.

Pacientes diabéticos

En dos estudios clínicos que sumaron un total de 594 pacientes, se administró ILEVRO Suspensión Oftálmica 0,3% a pacientes diabéticos por 90 días para la prevención de edema macular asociado con la cirugía de catarata. La reacción adversa más reportada fue queratitis puntiforme la cual ocurrió en el 1% de los pacientes, incluyéndose en la categoría de reacción adversa frecuente. Las otras reacciones adversas más reportadas fueron queratitis y sensación de cuerpo extraño en el ojo, las cuales ocurrieron en el 0,5% y 0,3% de los pacientes, respectivamente, ambas categorizadas como poco frecuentes.

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se han clasificado 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. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se incluyen en decreciente orden de seriedad. Las reacciones adversas fueron obtenidas a partir de estudios clínicos o de reportes post-comercialización de ILEVRO Suspensión Oftálmica 0,3% y NEVANAC Suspensión Oftálmica 0,1%:

Clasificación por sistema/órgano	Reacciones Adversas
Alteraciones del sistema inmune	Rara: hipersensibilidad.
Alteraciones del sistema nervioso	Rara: mareo, dolor de cabeza.
Alteraciones oculares	Poco frecuente: queratitis, queratitis puntiforme, defecto del

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ILEVRO SUSPENSIÓN OFTÁLMICA 0,3%

	epitelio corneal, conjuntivitis alérgica, dolor ocular, sensación de cuerpo extraño en el ojo, formación de costras en los márgenes palpebrales. Rara: visión borrosa, fotofobia, ojo seco, blefaritis, prurito ocular, secreción ocular, aumento del lagrimeo. Frecuencia no conocida: perforación corneal, queratitis ulcerosa, adelgazamiento de la córnea, opacidad corneal, cicatriz corneal, alteración de la cicatrización (córnea), reducción de la agudeza visual, hinchazón ocular, hiperemia ocular.
Alteraciones gastrointestinales	Rara: náusea. Frecuencia no conocida: vómitos
Alteraciones de la piel y tejido subcutáneo	Rara: dermatitis alérgica.
En investigación	Frecuencia no conocida: Presión sanguínea incrementada

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

- Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con ILEVRO Suspensión Oftálmica **0,3%** en pacientes con evidencia de ruptura del epitelio corneal incluyendo perforación corneal y se deberá realizar un seguimiento cuidadoso del estado de su córnea (ver sección 4.4).
- De la experiencia postcomercialización con NEVANAC Suspensión Oftálmica **0,1%**, se han identificado casos que notifican defectos o trastornos del epitelio corneal. La gravedad de estos casos varía desde efectos poco graves sobre la integridad del epitelio corneal a acontecimientos de mayor gravedad en los que se requieren intervenciones quirúrgicas y/o tratamiento médico para recuperar una visión clara.
- La experiencia postcomercialización con AINES oftálmicos indica que en pacientes sometidos a intervenciones oculares repetidas en un corto periodo de tiempo o intervenciones complicadas, pacientes que presentan denervación corneal, defectos en el epitelio corneal, diabetes mellitus, enfermedades de la superficie ocular, ojo seco o artritis reumatoide, existe un mayor riesgo de padecer reacciones adversas corneales que pueden comprometer la visión (ver sección 4.4).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de NEVANAC en niños y adolescentes.

4.9. Sobredosis

Una sobredosis tópica de ILEVRO Suspensión Oftálmica **0,3%**, puede ser enjuagada de los ojos con abundante agua tibia.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ILEVRO SUSPENSIÓN OFTÁLMICA 0,3%

No son de esperar efectos tóxicos con el uso oftálmico del mismo, ni en el caso de ingestión accidental del contenido de un frasco.

5.- PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Clasificación ATC: Agentes Antiinflamatorios No Esteroidales

Código ATC: S01BC10

Mecanismo de acción

Nepafenaco es un profármaco antiinflamatorio no esteroideo y analgésico. Después de su administración oftálmica, nepafenaco penetra a través de la córnea y es convertido por hidrolasas del tejido ocular en amfenaco, un medicamento antiinflamatorio no esteroideo. Amfenaco inhibe la acción de la prostaglandina H sintetasa (ciclooxigenasa), una enzima necesaria para la producción de prostaglandinas.

Farmacología secundaria

Se ha demostrado en conejos que el nepafenaco inhibe la ruptura de la barrera hematorretiniana y al mismo tiempo suprime la síntesis de la PGE2. En un estudio in-vivo se observó que una única dosis oftálmica de nepafenaco inhibía la síntesis de prostaglandinas en el iris/cuerpo ciliar (85%-95%) y en la retina/coroides (55%) durante hasta 6 horas y 4 horas, respectivamente.

Efectos farmacodinámicos

La mayor parte de la hidrólisis tiene lugar en la retina/coroides seguido del iris/cuerpo ciliar y córnea, lo cual es consistente con el grado de tejido vascularizado.

Los resultados de los ensayos clínicos indican que ILEVRO Suspensión Oftálmica **0,3%** no tiene ningún efecto significativo sobre la presión intraocular (ver sección 4.8).

Efectos clínicos:

Prevención y tratamiento del dolor y la inflamación postoperatorios asociados con la cirugía de catarata:

La eficacia y seguridad de ILEVRO Suspensión Oftálmica **0,3%** para la prevención y tratamiento del dolor y la inflamación postoperatorios asociados a cirugía de catarata se ha demostrado en dos ensayos clínicos enmascarados, doble ciego y controlados con placebo realizados en un total de 1329 pacientes. En estos ensayos, en que los pacientes recibieron tratamiento diario empezando el día anterior a la cirugía de catarata, continuaron el día de la cirugía y durante los primeros 14 días del periodo

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ILEVRO SUSPENSIÓN OFTÁLMICA 0,3%

postoperatorio, ILEVRO Suspensión Oftálmica 0,3% demostró eficacia clínica superior en comparación con su vehículo en el tratamiento del dolor y la inflamación postoperatorios.

Los pacientes tratados con ILEVRO Suspensión Oftálmica 0,3% fueron menos propensos a tener dolor ocular y signos apreciables de inflamación (células acuosas y flare) en el inicio del periodo postoperatorio y hasta el final del tratamiento, con respecto a los tratados con su vehículo. En los dos ensayos, ILEVRO Suspensión Oftálmica 0,3% resolvió la inflamación en el día 14 después de la operación en el 65% y 68% de los pacientes en comparación con el 25% y 35% de los pacientes con vehículo. En el grupo de ILEVRO Suspensión Oftálmica 0,3% los porcentajes de pacientes sin dolor fueron del 89% y 91% en comparación con el 40% y 50% de los pacientes con vehículo.

Algunos pacientes recibieron ILEVRO Suspensión Oftálmica 0,3% hasta durante 21 días después de la operación. Sin embargo, no se determinó la eficacia tras el día 14 después de la operación.

Adicionalmente, en uno de los dos ensayos clínicos, ILEVRO Suspensión Oftálmica 0,3% administrado una vez al día no fue inferior a Nevanac Suspensión Oftálmica 0,1% administrado tres veces al día para la prevención y tratamiento del dolor y la inflamación postoperatorios después de la cirugía de catarata. Los porcentajes de resolución de la inflamación y el dolor en los pacientes fueron similares para ambos medicamentos en todas las evaluaciones postoperatorias.

Reducción del riesgo de edema macular asociado a cirugía de cataratas en pacientes diabéticos:

Para evaluar la seguridad y eficacia de ILEVRO Suspensión Oftálmica 0,3% en la prevención del riesgo de edema macular asociado a cirugía de cataratas, se realizaron 2 estudios clínicos enmascarados, doble ciego y controlados con placebo, en pacientes diabéticos a los que se administró el medicamento 1 vez por día. En estos estudios la administración de ILEVRO Suspensión Oftálmica 0,3% fue iniciada el día previo a la cirugía, continuando el día de la cirugía y hasta los 90 días del periodo post operatorio.

En ambos estudios clínicos conducidos con pacientes con retinopatía diabética, un porcentaje significativamente más grande de los pacientes tratados con placebo desarrolló edema macular (17,3% y 14,3%) comparado con los pacientes tratados con ILEVRO Suspensión Oftálmica 0,3% (2,3% y 5,9%). En el correspondiente análisis de datos integrado de ambos estudios, los porcentajes obtenidos fueron 15,9% en el grupo placebo y 4,1% en el grupo de ILEVRO Suspensión Oftálmica 0,3% ($p < 0,001$). En uno de los estudios, un porcentaje significativamente más alto de pacientes del grupo en tratamiento con ILEVRO Suspensión Oftálmica 0,3% logró una mejoría de 15 o más letras al día 14 y mantuvo esta mejoría hasta el día 90 de tratamiento (61,7%) en comparación con el grupo placebo (43%), mientras que en el segundo estudio clínico, el porcentaje de pacientes fue similar para ambos grupos (48,8% en el grupo en tratamiento con ILEVRO Suspensión Oftálmica 0,3% y 50,5% en el grupo tratado con placebo). En el análisis de datos integrado de ambos estudios, el porcentaje de sujetos con una mejoría

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ILEVRO SUSPENSIÓN OFTÁLMICA 0,3%

de 15 letras mantenido hasta el día 90 fue más alto en el grupo de ILEVRO Suspensión Oftálmica **0,3%** (55,4%) en comparación con el grupo placebo (46,7%, $p=0,003$).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración de una gota de ILEVRO Suspensión Oftálmica **0,3%** en ambos ojos, una vez al día durante cuatro días, la Cmax media plasmática en estado estacionario del nepafenaco y amfenaco fue de $0,847 \pm 0,269$ ng/mL y $1,13 \pm 0,491$ ng/mL, respectivamente, las cuales fueron alcanzadas a las 0.5 horas. La vida media de amfenaco fue aproximadamente 5 veces más grande que la de nepafenaco. La relación de acumulación estado estacionario/dosis única media fue ≈ 1 ; por lo tanto, no se observó acumulación, ya sea para nepafenaco o amfenaco después de la administración de ILEVRO suspensión oftálmica **0,3%**.

Distribución

Después de una dosis tópica única en conejos de ILEVRO Suspensión Oftálmica **0,3%** o NEVANAC \neq Suspensión Oftálmica **0,1%**, nepafenaco y amfenaco se distribuyen a los tejidos oculares. Se observaron concentraciones más altas en el sitio de la dosificación, córnea y conjuntiva, y concentraciones más bajas en tejidos posteriores, retina y coroides. Las concentraciones en los tejidos oculares aumentan con el aumento de la dosis. Cuando se compararon las concentraciones de los tejidos oculares anteriores luego de la administración de una dosis única de ILEVRO Suspensión Oftálmica **0,3%** o tres dosis de NEVANAC Suspensión Oftálmica **0,1%** en un solo día, sólo en el cristalino no se detectó una concentración más alta después de la administración de ILEVRO Suspensión Oftálmica **0,3%**.

En pacientes sometidos a cirugía de cataratas, las siguientes concentraciones máximas se observaron en humor acuoso 1 hora después de administrar una dosis única NEVANAC Suspensión Oftálmica **0,1%** : 177 ng/mL y 44,8 ng/mL para nepafenaco y amfenaco respectivamente.

Nepafenaco se une moderadamente a las proteínas plasmáticas, variando de 72,8% en plasma de rata a 83,5% en plasma humano. Se determinó que la unión a proteínas es independiente de la concentración en ratas, monos y plasma humano en un amplio intervalo de concentraciones (de 10 a 1000 ng/mL). Amfenaco presenta una gran afinidad por la albúmina sérica, aproximadamente 99%.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ILEVRO SUSPENSIÓN OFTÁLMICA 0,3%

Biotransformación

En vivo, el nepafenaco experimenta una hidrólisis relativamente rápida a amfenaco.

Después de la administración oral el metabolito farmacológicamente activo que tiene la concentración más alta en plasma es el amfenaco, representando aproximadamente el 13% de la radiactividad total en plasma en C_{max}. Se detectaron además amfenaco no conjugado, nepafenaco y otros ocho metabolitos. Los análisis radiocromatográficos antes y después de la hidrólisis por β-glucuronidasa indicaron que varios de los metabolitos estaban en forma de conjugados glucurónidos. Nepafenaco se detectó en el plasma, pero a niveles relativamente bajos (3,2% de la radiactividad total). El segundo metabolito más abundante en plasma fue el 5 nepafenaco hidroxilo en forma de un glucurónido, representando aproximadamente el 9.5% de la radiactividad total en C_{max}.

En la orina se identificaron principalmente conjugados glucurónidos, mientras que amfenaco y nepafenaco fueron indetectables. El metabolito principal fue un conjugado glucurónido que representa 22% de la dosis después de 8 horas de recolección de orina.

In vitro nepafenaco y amfenaco no inhiben cualquiera de las principales isoenzimas del citocromo P-450 humano (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4), a concentraciones de hasta 3000 ng/mL y 1000 ng/mL de nepafenaco o amfenaco respectivamente. En ratas, después de 14 días de administración oral, nepafenaco no aumentó la actividad de CYP1A, CYP2B, CYP3A o el contenido total de P-450, es decir que no se observó la inducción potencial. Por lo tanto son poco probables las interacciones mediadas por el metabolismo del CYP con medicamentos administrados concomitantemente. Por otra parte, sobre la base de la concentración observada en plasma humano después de la administración por vía oftálmica, la formulación no plantea riesgos de interacciones fármaco-fármaco.

Eliminación

Tras la administración oral de ¹⁴C-nepafenaco a voluntarios sanos, se observó que la excreción urinaria era la principal vía de eliminación de moléculas radioactivas, con aproximadamente un 85%, mientras que mediante excreción fecal se eliminó aproximadamente un 6% de la dosis en 7 días.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no mostraron riesgos especiales para los seres humanos, según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetida y genotoxicidad. En los estudios no clínicos de fertilidad, se observó toxicidad sobre el desarrollo y reproductiva sólo con exposiciones consideradas suficientemente superiores a la exposición máxima en humanos, lo que indica una baja relevancia para el uso clínico.

Nepafenaco no ha sido evaluado en estudios carcinogénicos a largo plazo.

En estudios de toxicidad sobre la función reproductiva con nepafenaco realizados en ratas, dosis tóxicas maternas ≥ 10 mg/kg se relacionaron con distocia, incremento de las pérdidas postimplantación, disminución del peso y del crecimiento fetal y reducción de la supervivencia fetal. En conejos hembras preñadas, una dosis de 30 mg/kg, que provocó leve toxicidad en las madres, mostró un incremento estadísticamente significativo en la incidencia de malformaciones en las crías.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ILEVRO SUSPENSIÓN OFTÁLMICA 0,3%

6.- DATOS FARMACÉUTICOS**6.1. Lista de excipientes**

Ácido bórico, propilenglicol, carbómero, cloruro de sodio, goma guar, carmelosa sódica, edetato disódico, cloruro de benzalconio, hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico (para ajuste de pH), agua purificada.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Condiciones de almacenamiento

Mantener a no más de 25°C. Mantener el frasco en su estuche de cartón para protegerlo de la luz.

No use este medicamentos después de la fecha de expira indicada en el envase.

Descarte el frasco 4 semanas después de la fecha de apertura.

Mantener este producto fuera del a vista y el alcance de los niños

6.4. Naturaleza y contenido del envase

Frasco de polietileno de baja densidad, con gotero dispensador y tapón de rosca blanco de polipropileno, que contiene 3 mL de suspensión.

Envase que contiene 1 frasco.

6.5. Precauciones especiales de eliminación

Ningún requerimiento especial para su eliminación.

RF828341/17

Reg. ISP N°: F-23617/17

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ILEVRO SUSPENSIÓN OFTÁLMICA 0,3%**

Reg. ISP N°: F-XXXXX/16

Fabricado por: ALCON-COUVREUR, B-2870 Puurs, Bélgica

Importado por: Alcon Laboratorios Chile Ltda., Rosario Norte 615 piso 10, Las Condes, Santiago, Chile., bajo licencia de Novartis AG

Distribuido por: Kuehne + Nagel Ltda., Carlos Fernández 260, Santiago, por cuenta de Alcon Laboratorios Chile Ltda.

Marcas de Novartis

© 2016 Novartis

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ILEVRO SUSPENSIÓN OFTÁLMICA 0,3%

REFERENCIAS:

- American Academy of Ophthalmology (Academia estadounidense de oftalmología). Cataract in the adult eye, preferred practice pattern. (Cataratas en el ojo adulto, patrón de práctica preferida) San Francisco: American Academy of Ophthalmology (Academia estadounidense de oftalmología), 2006. 20-22.
- Donnenfeld ED, Holland EJ, Stewart RH, Gow JA, Grillone LR. Bromfenac ophthalmic solution 0.09% (xibrom) for postoperative ocular pain and inflammation. (Solución oftálmica de bromfenaco al 0.09% [xibrom] para la inflamación y el dolor ocular posquirúrgicos). *Ophthalmology (Oftalmología)* 2007;114:1653-62.
- Farrington CP, Manning G, Test statistics and sample size formulae for comparative binomial trials with null hypothesis of non-zero risk difference or non-unity relative risk. (Estadísticas de pruebas y fórmula de tamaño de muestra para ensayos binómicos comparativos con hipótesis nulas de diferencia de riesgo distintas de cero o riesgo relativo distinto de la unidad). *Statistics in Medicine (Estadísticas en medicina)*. 1990; 9(12):1447-54.
- FDA End-of-Phase 2 Meeting Minutes for IND 49,924 (AL-6515 Nepafenac Ophthalmic Suspension, 0.3%). (Acta de la reunión del final de la fase 2 de la FDA para el IND 49,924 [AL-6515 suspensión oftálmica de nepafenaco al 0.3%]). 5 de octubre de 2009.
- Graham DJ, Campen D, Hui R, Spence M, Cheetham C, Levy G Shoor S, Ray WA. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study. (Riesgo de infarto de miocardio agudo y muerte cardíaca repentina en pacientes tratados con antiinflamatorios no esteroides y no selectivos y selectivos de ciclooxigenasa 2: estudio de control de caso anidado. *Lancet*. 5 al 11 de febrero de 2005; 365 (9458): 475-81.
- Guillen-Monterrubio O, Hartikainen J, Taskinen K, Saari K. Quantitative determination of aqueous flare and cells in healthy eyes. (Determinación cuantitativa de turbidez del humor acuoso y células en ojos sanos). *Acta Ophthalmol Scand* 1997;75:58-62.
- Lane S, Modi S, Lehmann R, Holland E. Nepafenac ophthalmic suspension 0.1% for the prevention and treatment of ocular inflammation associated with cataract surgery. (Suspensión oftálmica de nepafenaco al 0.1% para la prevención y el tratamiento de la inflamación ocular asociada con la cirugía de cataratas). *J Cataract Surg* 2007;33:53-58.
- Onodera T, Gimbel HV, DeBroff BM. Aqueous flare and cell number in healthy eyes of Caucasians. (Cantidad de células y turbidez de humor acuoso en ojos sanos de caucásicos). *Jpn J Ophthalmol* 1993;37:445-51.
- Shah S, Spalton D, Smith S. Measurement of aqueous cells and flare in normal eyes. (Medición de células acuosas y turbidez del humor acuoso en ojos normales). *Br J Ophthalmol* 1991;75:348-52
- Yanagawa T, Tango T, Hiejima Y. Mantel-Haenszel-type statistics for testing equivalence or more than equivalence in comparative clinical trials. (Estadísticas de tipo Mantel-Haenszel para equivalencia de prueba o más que equivalencia en ensayos clínicos comparativos). *Biometrics (Biométrica)*. 1994;50:859-64.