

VENTA BAJO RECETA  
VÍA TÓPICA OFTÁLMICA

TRATAMIENTO  
DE LA PRESBICIA

# PARAPRES®

## PILOCARPINA CLORHIDRATO 1,25 %

### SOLUCIÓN OFTÁLMICA ESTERIL

**Composición:** Cada mL contiene: Pilocarpina clorhidrato 12.5 mg; Excipientes c.s.

**Mecanismo de Acción:** La solución oftálmica de clorhidrato de pilocarpina al 1.25% es incolora, estéril e isotónica, que ha sido autorizada para su utilización en el tratamiento de la presbicia, un trastorno de refracción causada por la pérdida de elasticidad del cristalino, que no puede cambiar de forma para enfocar la luz correctamente en la retina, lo que dificulta el enfoque de los objetos cercanos. Se trata de un proceso de degeneración natural del ojo que se manifiesta generalmente a partir de los 40-45 años.

La pilocarpina es un agonista muscarínico colinérgico que activa los receptores muscarínicos ubicados en los músculos lisos del ojo, como el músculo del esfínter del iris y el músculo ciliar. El mecanismo por el cual la pilocarpina mejora la presbicia es a través de la contracción del músculo del esfínter del iris (miosis), lo que a su vez contrae la pupila para mejorar la agudeza visual de cerca e intermedia, mientras mantiene cierta respuesta pupilar a la luz. También contrae el músculo ciliar y puede cambiar el ojo a un estado más miope.

**Eficacia clínica:** La eficacia de la pilocarpina en el tratamiento de la presbicia se demostró en dos estudios de fase 3 de 30 días, aleatorizados, con doble enmascaramiento y controlados con vehículo, a saber, GEMINI 1 (NCT03804268) y GEMINI 2 (NCT03857542). Se aleatorizó un total de 750 participantes de 40 a 55 años con presbicia (375 al grupo pilocarpina) en dos estudios y se les indicó a los participantes que administraran una gota de pilocarpina en cada ojo una vez al día en cada ojo. En ambos estudios, la proporción de participantes que ganaron 3 líneas o más en la agudeza visual de cerca corregida de distancia binocular (DONVA) más específica, de alto contraste, sin perder más de 1 línea (5 letras) de agudeza visual de lejos corregida (CDVA). De esta forma, la corrección refractiva fue significativamente mayor desde el punto de vista estadístico en el grupo de pilocarpina en comparación con el grupo del vehículo en el día 30.

**Farmacocinética:** Después de la instalación ocular, la pilocarpina 1.25% actúa en tan solo 15 minutos y dura hasta 6 horas mejorando la visión de cerca e intermedia, sin afectar la visión de lejos. La eficacia sistémica de la pilocarpina 1.25% solución oftálmica se evaluó en 22 participantes con presbicia, a quienes se les administró 1 gota en cada ojo, una vez al día, durante 30 días. Los valores medios de C<sub>max</sub> y AUC<sub>0-1</sub> de la dosis fueron 1.95 ng/mL y 4.14 ng·h/mL, respectivamente. El valor medio de T<sub>max</sub> en el día 30 fue de 0.3 horas después de la dosis con un rango de 0.2 a 0.5 horas después de la dosis. Los experimentos sobre la absorción de la pilocarpina por la melania ocular mostraron que el pigmento presente en el tejido pigmentoso uveal de conejos es responsable de la mayor parte de la absorción o de la inactivación de la pilocarpina. Estos hallazgos sugieren que, en la práctica clínica, una parte de la pilocarpina administrada puede unirse al tejido pigmentoso uveal.

En los estudios clínicos, se ha demostrado que la pilocarpina se metaboliza a ácido pilocárpico por la esterasa plasmática y a 3-hidroxi-pilocarpina por el CYP2A6 y que los polimorfismos genéticos de el gen CYP2A6 influye en los perfiles farmacocinéticos de la pilocarpina y sus metabolitos. Estos metabolitos son farmacológicamente inactivos y extremadamente débiles en comparación con la pilocarpina.

Las actividades de la pilocarpina hidrolasa en microsomas hepáticos humanos y plasma fueron estimuladas por la adición de CaCl<sub>2</sub>, lo que sugiere que la esterasa dependiente de calcio, paroxonasa 1 (PON1), fue responsable de la hidrólisis de pilocarpina. Los datos avalan que la PON1 humana es responsable de la hidrólisis de pilocarpina y que el polimorfismo PON1 podría afectar a la actividad de la pilocarpina hidrolasa.

Tras administración oral se detectó pilocarpina y sus metabolitos (ácido pilocárpico y 3-hidroxi-pilocarpina) en sangre humana y se excretaron en la orina en cantidades muy similares. La excreción de la pilocarpina en orina fue completa dentro de las 8 horas posteriores a la administración.

**Linealidad/no linealidad:** No se ha estudiado la linealidad de la farmacocinética de la pilocarpina en humanos. En ratas, la administración de pilocarpina por vía intraduodenal (0.1, 0.2, 0.4 y 0.8 mg/kg) indujo la secreción salival de las glándulas submandibular/sublingual de forma dosis dependiente.

**Datos preclínicos sobre seguridad:**

**Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad.**

**Carcinogénesis:** La pilocarpina no indujo tumores en ratones en ningún nivel de dosis estudiado (hasta 30 mg/kg/día; aproximadamente 160 veces la MRHD).

En ratas, una dosis oral de 18 mg/kg/día (aproximadamente 200 veces la MRHD) dio como resultado un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de feocromocitomas

benignos tanto en ratas macho como hembra, y un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de hepatocelular adenomas en ratas hembras.

**Mutagénesis:** La pilocarpina no mostró ningún potencial para causar toxicidad genética en una serie de estudios que incluyeron: 1) ensayos bacterianos (Salmonella y E. coli) para mutaciones genéticas inversas; 2) un ensayo de aberraciones cromosómicas in vitro en una línea celular de ovario de hamster chino; 3) un ensayo de aberración cromosómica in vivo (prueba de micronúcleos) en ratones; y 4) un ensayo de daño de ADN primario (síntesis de ADN no programada) en cultivos primarios de hepatocitos de rata.

**Detriorio de la fertilidad:** La administración oral de pilocarpina a ratas macho y hembra en una dosis de 18 mg/kg/día (200 veces la dosis diaria recomendada en humanos) resultó en una función reproductiva deteriorada, incluyendo fertilidad reducida, motilidad de espermia disminuida y evidencia morfológica de espermia anormal. No está claro si la reducción de la fertilidad se debió a los efectos sobre los machos, las hembras o ambos. En perros, la exposición a pilocarpina una dosis de 3 mg/kg/día durante 6 meses resultó en evidencia de alteración de la espermatogénesis (aproximadamente 1/10 veces dosis diaria recomendada en humanos).

**Indicaciones:** Tratamiento de la presbicia (visión cercana borrosa relacionada con la edad).

Profilaxis de presión intraocular asociado con cirugía láser. Presión intraocular asociada con glaucoma de ángulo estrecho.

**Posología:** Dosis recomendada en el tratamiento de la presbicia: Una gota en cada ojo, una vez al día.

**Uso en insuficiencia hepática y renal:** No se ha establecido la seguridad y eficacia de este medicamento en pacientes con insuficiencia hepática grave o insuficiencia renal.

**Modo de Uso:** Vía oftálmica. Después de la instalación del producto es recomendable ocular el conducto nasolagrimal o cerrar suavemente los ojos durante 2 minutos. De este modo puede reducirse la absorción sistémica de los medicamentos administrados por vía oftálmica y conseguir una disminución de las reacciones adversas sistémicas. 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. 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 mantener el frasco bien cerrado luego de utilizarlo.

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. No se recomienda su uso en pacientes con iritis aguda o uveítis anterior.

**Reacciones Adversas: Pilocarpina 1.25%:** **-Experiencia en ensayos clínicos:** Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica. Pilocarpina 1.25% se evaluó en 375 pacientes con presbicia en dos estudios aleatorizados, con doble enmascaramiento y controlados con vehículo (GEMINI 1 y GEMINI 2) de 30 días de duración. Las reacciones adversas más frecuentes notificadas >5% de los pacientes fueron dolor de cabeza e hiperemia conjuntival.

Las reacciones adversas oculares notificadas en el 1-5% de los pacientes fueron visión borrosa, dolor ocular, discapacidad visual, iritación ocular y aumento del lagrimeo.

**-Experiencia posterior a la comercialización:** Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de pilocarpina 1.25%. Debido a que estas reacciones son informadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a este producto.

**-Trastornos oculares:** desprendimiento de vitreo, tracción vitreomacular, desgarro de retina, desprendimiento de retina.

**Tabla de reacciones adversas:** Las reacciones adversas que generalmente se relacionan con el uso de pilocarpina, se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Se han observado otras reacciones adversas adicionales durante la experiencia postcomercialización, con frecuencia no conocida.

Sistema de Clasificación por	Término preferido MedDRA
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Muy frecuentes: cefalias. Frecuentes: mareo
<b>Trastornos oculares</b>	Muy frecuentes: hiperemia conjuntival, visión borrosa. Frecuentes: oclusión íntermitente en el vitreo, agudeza visual disminuida (en particular en pacientes de edad avanzada o que tengan opacidades), dolor ocular, fotopsia, iritación ocular. Poco frecuentes: desgarro retiniano, hemorragia en el vitreo, desprendimiento del cuerpo vitreo, tracción vitreomacular, edema subaral, miosis, deslumbramiento, sensación de cuerpo extraño en los ojos. Frecuencia no conocida: presión intraocular aumentada, edema corneal.
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Frecuentes: náuseas. Frecuencia no conocida: vómitos.

**Descripción de reacciones adversas seleccionadas:** La administración prolongada de mióticos puede relacionarse con un mayor riesgo de cataratas, quiste del iris o desprendimiento de retina en pacientes con patologías de la retina preexistentes.

Se recomienda que antes de empezar el tratamiento, se realice un examen del fondo del ojo a todos los pacientes. Con el uso oftálmico de mióticos, raramente puede aparecer síntomas de efectos parasimpaticomiméticos sistémicos como náuseas, vómitos, salivación, sudoración o bradicardia. Esto se observa principalmente después del uso excesivo de este medicamento. Puede observarse un incremento paradójico de la presión intraocular en pacientes con flujo de salida de humor acuoso, a través de la estructura trabecular, gravemente comprometido.

**Notificación de sospecha de reacciones adversas:** Ante la sospecha de aparición de Reacciones Adversas tras la administración del medicamento es obligatoria la notificación a través de la página web del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social: <https://www.msps.gov.py> Click en: "Reporte de Reacciones Adversas a Medicamentos". Esto agilizará la detección de nueva información sobre la seguridad del medicamento. Para más informaciones: [farmacovigilancia.dnvs@msps.gov.py](mailto:farmacovigilancia.dnvs@msps.gov.py)

**Precauciones y Advertencias:** Este producto se debe administrar únicamente por vía oftálmica. Se recomienda utilizar con mucha precaución en caso de enfermedad de la retina o predisposición a ella. Se ha notificado desprendimiento de retina cuando se utilizan mióticos en pacientes sensibles, tales como pacientes jóvenes con miopía o pacientes con antecedentes de desprendimiento de retina. Se debe advertir a los pacientes que busquen atención médica inmediata con la aparición repentina de luces intermitentes, moscas volantes o pérdida de la visión. Se recomienda realizar un examen del fondo del ojo antes de empezar el tratamiento con este medicamento. Deben evitarse los mióticos en enfermedades inflamatorias agudas de la cámara anterior, debido a que con su uso se pueden formar adherencias (sinqueyas) entre el iris y el cristalino.

La pilocarpina se debe utilizar con precaución cuando exista daño corneal o conjuntival, de manera a evitar una penetración excesiva, lo que puede producir toxicidad sistémica. También se debe administrar con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular significativa como insuficiencia cardíaca aguda (se ha notificado edema pulmonar con altísimas dosis oculares), con enfermedades pulmonares como por ejemplo asma bronquial, úlcera péptica, hipertridismo, espasmo gastrointestinal, enfermedad de Parkinson, obstrucción del tracto urinario, infarto de miocardio reciente, hipertensión e hipotensión, debido al riesgo de empeorar estas afecciones.

Los mióticos como la pilocarpina, pueden causar espasmo acomodativo causando visión borrosa y dificultad de adaptación a la oscuridad. Se requiere precauciones particulares caso de conducción nocturna y otras ocupaciones peligrosas con poca iluminación. Un iris con pigmentación oscura puede requerir mayor concentración del miótico o administración más frecuente. Debe tenerse cuidado para evitar una sobredosis. Un tratamiento prolongado puede causar irritación o reacciones alérgicas; en estos casos, debe discontinuarse el tratamiento.

**Uso de lentes de contacto:** Retirar las lentes de contacto antes de la aplicación y volver a colocarlas 15 minutos después de la dosis.

**Advertencias sobre excipientes:** Este medicamento contiene *cloruro de benzalconio*.

El *cloruro de benzalconio* puede producir irritación ocular y alterar 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 que esperen 15 minutos antes de volver a colocarlas. Se han notificado casos de queratoopatía puntiforme y/o queratoopatía ulcerativa tóxica producidos por el *cloruro de benzalconio*. Puesto que este medicamento contiene *cloruro de benzalconio*, se aconseja un seguimiento cuidadoso de aquellos pacientes que padezcan ojo seco y que utilicen el producto con frecuencia o durante períodos prolongados; o en aquellas condiciones en las que la córnea esté comprometida. Se debe vigilar a los pacientes en caso de uso prolongado.

**Uso geriátrico:** Los estudios clínicos de este producto no incluyeron sujetos de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes. Otra experiencia clínica informada con soluciones oftálmicas de pilocarpina no ha identificado diferencias generales en la seguridad entre pacientes ancianos y jóvenes.

**Uso durante el embarazo y la lactancia:**

**Embarazo: Resumen de riesgos:** No hay estudios adecuados o bien controlados de la administración de pilocarpina 1,25% solución oftálmica en mujeres embarazadas, para informar un riesgo asociado con el fármaco. La administración oral de pilocarpina a ratas preñadas durante la organogénesis y la lactancia no produjo efectos adversos a dosis clínicamente relevantes.

**Datos en humanos:** No se han realizado estudios adecuados y bien controlados de pilocarpina 1,25% solución oftálmica en mujeres embarazadas. En una serie de casos retrospectiva de 15 mujeres con glaucoma, 4 pacientes usaron pilocarpina oftálmica ya sea antes del embarazo, durante el embarazo o después del parto. No se observaron efectos adversos en los pacientes ni en sus bebés.

**Datos en animales:** En estudios de desarrollo embriofetal, la administración oral de pilocarpina a ratas preñadas durante la organogénesis produjo toxicidad materna, anomalías esqueléticas y reducción del peso corporal fetal a 90 mg/kg/día (aproximadamente 970 veces mayor que la dosis oftálmica humana máxima recomendada [MRHOD] de 0,015 mg/kg/día, sobre una base de mg/m<sup>2</sup>). En un estudio perinatal/postnatal en ratas, la administración oral de pilocarpina durante el final de la gestación hasta la lactancia aumentó la mortalidad a una dosis de 36 mg/kg/día (aproximadamente 390 veces mayor que la MRHOD). Se observó una disminución de la supervivencia neonatal y una reducción del peso corporal medio de las crías con  $\geq 18$  mg/kg/día (aproximadamente 200 veces la dosis diaria recomendada en humanos de pilocarpina 1,25%).

La pilocarpina se debe administrar en mujeres embarazadas solo si es claramente necesario.

**Lactancia:** No hay datos sobre los efectos de la pilocarpina en el niño lactante o en la producción de leche. Se desconoce si pilocarpina se transfiere a la leche materna.

La pilocarpina se transfirió a la leche de ratas lactantes después de la administración oral. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento, tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

**Datos en animales:** Después de una dosis oral única (0,3 mg/kg) de 14C-pilocarpina en ratas lactantes a los 14 días después del parto, se identificó 14C en la leche. A las 0,5 horas, se observaron concentraciones similares de 14C en la leche (123 mg/kg) y en el plasma (126 mg/kg) de ratas lactantes. A las 8 horas, las concentraciones de 14C en la leche y en el plasma eran de 8 mg/kg y 4 mg/kg, respectivamente, lo que se traduce en una relación leche/plasma de dos. Estas concentraciones disminuyeron posteriormente, a tasas similares, pero aún eran detectables a las 24 horas.

**Fertilidad:** No hay datos sobre el efecto de la pilocarpina en la fertilidad humana. En estudios de fertilidad en animales, la pilocarpina afectó la fertilidad en ratas machos y hembras a dosis mayores o iguales a 168 veces el MRHOD basado en las concentraciones plasmáticas de AUC.

**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante. Después de la instalación, puede aparecer visión borrosa y dificultad de adaptación a la oscuridad, que puede afectar a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Si aparecen estos efectos, el paciente debe esperar hasta que la visión sea nítida antes de conducir o utilizar máquinas.

**Restricciones de Uso:** Este producto se debe administrar con restricción en pacientes con antecedentes de desprendimiento de retina, enfermedades inflamatorias agudas de la cámara anterior del ojo, miopía, asma bronquial, úlcera péptica, hipertridismo, espasmo gastrointestinal, enfermedad de Parkinson, obstrucción del tracto urinario, infarto de miocardio reciente, hipertensión e hipotensión.

**Interacciones:** No se han descrito interacciones clínicas relevantes. Los AINES oftálmicos pueden reducir el efecto de la pilocarpina. El uso de pilocarpina con antagonistas beta adrenérgicos puede incrementar el riesgo de alteraciones de la conducción cardíaca.

Este medicamento se puede utilizar en combinación con otros mióticos, betabloqueantes, inhibidores de la anhidrasa carbónica, simpaticomiméticos o fármacos hiperosmóticos.

**Sobredosis:** La toxicidad sistémica después de la administración ocular típica de pilocarpina es rara. En caso de sobredosis o ingestión accidental, pueden aparecer síntomas de toxicidad como náusea, salivación, sudoración, síncope, bradicardia, hipotensión, temblores, hiperactividad gastrointestinal, náuseas y vómitos.

**Tratamiento:** En caso de sobredosis moderada, se espera una recuperación espontánea con la ayuda de líquidos intravenosos para compensar la deshidratación. Para los pacientes que demuestran intoxicación grave, se debe usar atropina, el antagonista farmacológico de la pilocarpina. Una sobredosis oftálmica de este medicamento puede eliminar del ojo(s) con agua tibia.

Ante la eventualidad de una ingestión accidental de este producto, se debe acudir al hospital más cercano o comunicarse al Centro Nacional de Toxicología en Emergencias Médicas, sit. en Avda. Gral.Santosy Teodoro S. Mongelós, Asunción, Paraguay - Tel. (595-21)220 418.

**Presentación:** Caja conteniendo 1 frasco con 5 mL de solución oftálmica.

**Almacena a temperatura ambiente (inferior a 30°C). Mantener fuera del alcance de los niños.**