

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Mydrane 0,2 mg/ml + 3,1 mg/ml + 10 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra injektiooliuosta sisältää 0,2 mg tropikamidia, 3,1 mg fenyyliefriinihydrokloridia ja 10 mg lidokaiinihydrokloridimonohydraattia.

Yksi 0,2 ml:n liuosannos sisältää 0,04 mg tropikamidia, 0,62 mg fenyyliefriinihydrokloridia ja 2 mg lidokaiinihydrokloridimonohydraattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: natrium (0,59 mg/annos, ks. kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Kirkas ja hieman rusehtavankeltainen liuos, jossa ei ole käytännössä lainkaan silmin havaittavia hiukkasia.

pH: 6,9–7,5

Osmolaliteetti: 290–350 mosmol/kg

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Mydrane on tarkoitettu käytettäväksi kaihileikkauksessa mustuaisten laajentamiseen ja silmän puuduttamiseen.

Mydrane on tarkoitettu vain aikuisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Vain silmän etukammioon. Yksi ampulli on tarkoitettu käytettäväksi yhteen silmään. Mydrane-injektioolioksen saa antaa vain silmäkirurgi.

Annostus

Mydrane-injektiooliuosta saa käyttää vain potilaille, joiden mustuaiset on jo leikkausta edeltävässä tutkimuksessa saatu laajenemaan tyydyttävästi paikallisesti käytettävällä mydriaatilla.

Aikuiset:

Injisoi 0,2 ml Mydrane-injektiooliuosta yhtenä hitaana pistoksena silmän etukammioon kirurgisen toimenpiteen alussa.

Erityisryhmät

Iäkkäät:

Annosta ei tarvitse muuttaa.

Pediatriiset potilaat:

Mydrane-injektioliuoksen turvallisuutta ja tehoa 0–18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Munuaisten vajaatoimintapotilaat:

Koska annos on pieni ja systeeminen altistus hyvin vähäistä (ks. kohta 5.2), annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoimintapotilaat:

Koska annos on pieni ja systeeminen altistus hyvin vähäistä (ks. kohta 5.2), annosta ei tarvitse muuttaa.

Antotapa

Vain silmän etukammion sisään.

Anna valmiste seuraavasti:

1. Annostele silmään 1–2 tippaa silmäpuudutetta 5 minuuttia ennen leikkausta tehtävää antiseptistä toimenpidettä ja ensimmäistä leikkauksiin.
2. Silmäkirurgi injisoi leikkauksen aluksi 0,2 ml Mydrane-injektioliuosta vain yhtenä hitaana pistoksena silmän etukammioon joko sivu- tai kaihiviillon kautta.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen käsittelystä ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille (tropikamidi, fenyyliefriinihydrokloridi ja lidokaiinihydrokloridimonohydraatti) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Tunnettu yliherkkyys amidityyppisille puudutteille.
- Tunnettu yliherkkyys atropiin johdoksille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Erityisvaroitukset:

Suositusannos on 0,2 ml Mydrane-injektioliuosta; lisäannosta ei pidä antaa, koska sillä ei ole osoitettu merkitsevää lisävaikutusta ja koska on havaittu lisääntyntä endoteelisolukatoa (ks. myös kohta 4.9).

Mydrane-suositusannoksen ei ole osoitettu aiheuttavan sarveiskalvon endoteeliin kohdistuvaa toksisuutta. Tätä riskiä ei kuitenkaan voida poissulkea tietojen vähäisyyden vuoksi.

Mydrane-injektioliuoksen käytöstä seuraavanlaisille potilaille ei ole käytännön kokemusta:

- potilaat, joilla on insuliinihoitoinen tai hallitsematon diabetes
- potilaat, joilla on sarveiskalvosairaus, erityisesti jos siihen liittyy samanaikainen endoteelisolujen heikentyminen
- potilaat, joilla on ollut uveiitti
- potilaat, joilla on poikkeava mustuainen tai silmävamma
- potilaat, joilla on erittäin tumma värikalvo
- potilaat, jotka tarvitsevat sekä kaihileikkauksen että sarveiskalvosirteen.

Kokemusta ei ole Mydrane-injektioliuoksen käytöstä potilaille, joilla on riski saada IFIS-oireyhtymä (intra-operative floppy iris syndrome, velton värikalvon oireyhtymä). Tällaisen potilaan mustuainen kannattaa laajentaa asteittain siten, että silmään annostellaan ensin mustuaista laajentavia silmätippoja.

Käytännön kokemusta ei ole Mydrane-injektioliuoksen käytöstä kaihileikkauksessa, jossa potilaalle on annettu paikallisesti käytettävää mustuaista laajentavaa ainetta mydriaasin saavuttamiseksi ja jolla mustuainen supistuu (jopa mioosiin saakka) leikkauksen aikana.

Fenyyliefriinin verisuonia supistavan vaikutuksen vuoksi Mydrane-injektioliuosta ei suositella käytettäväksi kaihielikkauksessa, jossa tehdään myös lasiaisenpoisto.

Mydrane-injektioliuosta ei suositella käytettäväksi, jos potilaan silmän etukammio on matala tai jos potilaalla on aiemmin ollut akuutti ahdaskulmaglaukooma.

Mydrane-injektioliuosvalmisteen käyttö potilaille, joiden silmän etukammio on matala, joilla on aiemmin ollut akuutti ahdaskulmaglaukooma ja/tai joiden mustuaisen laajentuminen on riittämätöntä, voi lisätä sekä värikalvon tyrän (iridoseele) että velton värikalvon oireyhtymän riskiä.

Käyttöön liittyvät erityisvaroitimet:

Tutkimusten mukaan Mydrane-injektioliuoksen vaikuttavien aineiden pitoisuudet elimistössä joko alittavat mittausrajan tai ovat hyvin pieniä (ks. kohta 5.2). Koska fenyyliefriinin ja lidokaiinin systeemiset vaikutukset riippuvat annoksesta, Mydrane-injektioliuoksen käyttö ei niitä todennäköisesti aiheuta. Tätä riskiä ei kuitenkaan voida poissulkea, joten on muistettava, että

- fenyyliefriinillä on sympatomimeettistä aktiivisuutta, jolla voi olla vaikutusta potilaaseen, jolla on kohonnut verenpaine, sydämen toimintahäiriö, kilpirauhasen liikatoiminta, ateroskleroosia tai eturauhasen toimintahäiriö, sekä kaikkiin sellaisiin potilaisiin, joilla on vasta-aihe verenpainetta kohottavien amiinien systeemiselle käytölle.
- varovaisuutta on noudatettava lidokaiinin käytössä potilaalle, jolla on epilepsia, *myasthenia gravis*, sydämen johtumishäiriöitä, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, bradykardia, vaikea sokki, heikentynyt hengitystoiminta tai heikentynyt munuaistoiminta ja siihen liittyen kreatiniinipuhdistuma alle 10 ml/min.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Koska systeeminen altistus on odotettavasti hyvin vähäinen (ks. kohta 5.2), systeemiset yhteisvaikutukset ovat epätodennäköisiä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa riittävästi tietoja fenyyliefriinin ja tropikamidin käytöstä raskaana oleville naisille. Ei ole tehty riittäviä eläinkokeita raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen ja postnataaliseen kehitykseen liittyvien vaikutusten selvittämiseksi.

Vaikka eläinkokeissa ei ole saatu näyttöä sikiöhaitoista, lidokaiini läpäisee istukan eikä sitä pitäisi antaa raskauden aikana.

Vaikka valmiste ei odotettavasti imeydy elimistöön juuri lainkaan, vähäistä systeemistä altistusta ei voida poissulkea. Siksi Mydrane-injektioliuosta ei pidä käyttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö fenyyliefriini ja tropikamidi rintamaitoon. Suun kautta annettu fenyyliefriini imeytyy kuitenkin huonosti, mikä viittaa siihen, että imeytyminen imeväisessä olisi lähes olematonta. Toisaalta imeväinen voi olla hyvin herkkä antikolinergisille aineille. Siksi tropikamidia ei suositella käytettäväksi imetysaikana, vaikka systeeminen altistus on odotettavasti lähes olematonta.

Lidokaiini erittyy pieninä määrinä rintamaitoon ja voi aiheuttaa imeväiselle allergisen reaktion.

Siksi Mydrane-injektioliuosta ei pidä käyttää imetysaikana.

Hedelmällisyys

Ei tiedetä, voiko Mydrane-injektioliuos vaikuttaa miesten tai naisten hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Mydrane-injektioliuksella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn mustuaisia laajentavan vaikutuksensa vuoksi. Siksi kaihileikkauksen jälkeen, jossa on annettu yksi Mydrane-pistos, potilasta on kehoitettava olemaan ajamatta autoa ja/tai käyttämättä koneita, niin kauan kuin näköhäiriöitä ilmenee.

4.8 Haittavaikutukset

Mydrane-injektioliuksella ilmoitettiin haittavaikutuksia kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 5.1). Useimmat haittavaikutukset kohdistuivat silmään ja olivat joko lieviä tai keskivaikeita.

Turvallisuusprofiilin yhteenveto:

Takakotelon repeämä ja kystoidi makulaturvotus ovat kaihileikkauksen aikana tai sen jälkeen ilmeneviä hyvin tunnettuja komplikaatioita. Niitä voi ilmaantua joissakin melko harvinaisissa tapauksissa (harvemmallalla kuin yhdellä potilaalla sadasta).

Haittavaikutukset taulukoituina:

Haittatapahtumat on luokiteltu esiintymistiheyksittäin seuraavasti: Hyvin yleiset ($\geq 1/10$); yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa taulukossa elinjärjestelmittäin ja kussakin esiintymistiheysluokassa vakavuudeltaan alenevassa järjestyksessä:

Elinjärjestelmän luokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
<i>Hermosto</i>	melko harvinaiset	Päänsärky
<i>Silmät</i>	melko harvinaiset	Keratiitti, kystoidi makulaturvotus, kohonnut silmänpaine, takakotelon repeämä, silmän verekkyyttä
<i>Verisuonisto</i>	melko harvinaiset	Kohonnut verenpaine

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Systeemiset vaikutukset

Yliannostuksen aiheuttamien systeemisten vaikutusten riski katsotaan vähäiseksi, koska Mydrane on tarkoitettu vain kerta-antoon ja sitä imeytyy elimistöön oletettavasti vain vähän.

Fenyyliefriinin yliannostuksesta silmään koituvat oireet ovat todennäköisesti seurausta fenyyliefriinin imeytymisestä elimistöön: mm. hyvin voimakas väsymys, hikoilu, heitehuimaus, hidas sydämen syke ja kooma. Koska fenyyliefriinin aiheuttama vaikea toksinen reaktio alkaa nopeasti ja kestää vain hetken, hoito on pääasiassa elintoimintoja tukevaa. Hoidoksi suositellaan nopeavaikutteisen alfasalpaajan, kuten fentolamiinin (2–5 mg laskimoon), välitöntä injisointia.

Tropikamidin yliannostus silmään aiheuttaa päänsärkyä, sydämen sykkeen nopeutumista, suun ja ihon kuivumista, poikkeavaa tokkuraisuutta ja kasvojen ja kaulan punoitusta (flushing).

Tropikamidilla ei odotettavasti ole systeemisiä vaikutuksia. Jos yliannostus aiheuttaisi paikallisia vaikutuksia (esim. pitkäkestoinen mydriaasi), silmään on annosteltava pilokarpiinia tai 0,25-prosenttista (w/v) fysostigmiiniä.

Jos lidokaiinia imeytyy verenkiertoon liikaa, mahdollisia oireita ovat keskushermostoon kohdistuvat vaikutukset (kuten kouristukset, tajuttomuus ja mahdollisesti hengityspysähdys) ja verenkiertoelimistön reaktiot (kuten hypotensio, sydänlama, bradykardia ja mahdollisesti sydänpysähdys).

Systeemistä lidokaiinitoksisuutta hoidetaan estämällä kouristukset ja varmistamalla riittävä ventilaatio happea antamalla, tarvittaessa avustetun tai kontrolloidun ventilaation (hengityksen) avulla.

Paikalliset vaikutukset

Yliannostus voi aiheuttaa endoteelisolukatoa (ks. kohta 4.4 ja 5.1).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Mydriaatit ja sykloplegian aiheuttavat lääkeaineet, tropikamidi, yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: S01FA56

Mydrane on silmän etukammioon pistettävä injektiooliuos, jossa yhdistyy kaksi synteettistä mydriaattista ainetta (tropikamidi – antikolinergi ja fenyyliefriini – alfasympatomimeetti) ja yksi paikallispuudute (lidokaiinihydrokloridimonohydraatti).

Vaikutusmekanismi:

Fenyyliefriini on suoravaikutteinen sympatomimeetti. Se laajentaa mustuaisen stimuloimalla mustuaista laajentavan lihaksen alfa-adrenergisiä reseptoreita (kun mustuaista laajentava lihas tällöin supistuu, mustuainen laajenee). Syklopleginen vaikutus on lähes olematon.

Tropikamidi on parasympatolyttinen aine, joka vaikuttaa sitoutumalla silmälihasten muskariini-M4-reseptoreihin ja salpaamalla niitä. Se estää silmän värikalvon (iiris) sulkijalihasta ja sädekehän lihasta reagoimasta kolinergiseen stimulaatioon, jolloin mustuainen laajenee ja sädekehä lamaantuu (sykloplegia). Lidokaiini on amidityyppinen paikallispuudute. Se vaikuttaa estämällä hermoimpulssien käynnistymiselle ja johtumiselle välttämättömiä ionivirtauksia, jolloin hermosolun kalvo stabiloituu.

Farmakodynaamiset vaikutukset:

Vaikka tropikamidi tuottaa yksinään käytettynä sekä mydriaasin että sykloplegian, mydriaasi tehostuu käyttämällä samanaikaisesti jotakin sympatomimeettiä, kuten fenyyliefriiniä. Tällaisia synergistisiä yhdistelmiä käytetään usein kaihinpoistoleikkauksissa, jotta mustuainen saadaan laajenemaan mahdollisimman suureksi. Kun potilaille annettiin toisen vaiheen kliinisessä tutkimuksessa yksi 200 mikrolitran Mydrane-injektio silmän etukammioon, keskimäärin 95 % ennen viskoelastista injektiota mitatusta mustuaisten laajenemisesta saavutettiin 30 sekunnissa Mydrane-injektioista. Seuraavassa taulukossa on ilmoitettu toisen ja kolmannen vaiheen kliinisissä tutkimuksissa mitatut mustuaisten koot (potilaat, joille annettiin yksi 200 mikrolitran Mydrane-injektio silmän etukammioon):

	Toisen vaiheen tutkimus, n = 24		Kolmannen vaiheen tutkimus, n = 181	
	30 s kuluessa Mydrane-injektiosta	Mydrane-injektion ja sitä seuraavan viskoelastisen injektion jälkeen	Mydrane-injektion ja sitä seuraavan viskoelastisen injektion jälkeen	Juuri ennen tekomykiön asentamista
Mustuaisen koko (mm)	6,7 (0,7)	7,7 (0,7)	7,8 (0,8)	7,9 (0,9)
Keskimäärin (SD)	6,7	7,7	7,8	7,9
Mediaani				

Kolmannen vaiheen tutkimuksessa mustuaisen koko oli vähintään 7 mm 86,7 %:lla potilaista 200 mikrolitran Mydrane-kertainjektion ja viskoelastisen injektion jälkeen (juuri ennen kapsuloreksistä). Näissä toisen ja kolmannen vaiheen kliinisissä tutkimuksissa osoitettiin, että Mydrane-injektioliuksella aikaansaatu mydriaasi säilyi leikkauksen loppuun saakka. Mustuaisen koko normalisoituu tunnetusti 5–7 tunnin kuluttua.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kliininen teho:

Mydrane-injektioliuksen mustuaisia laajentavaa ja puuduttavaa vaikutusta on verrattu kolmannen vaiheen satunnaistetussa, avoimessa monikeskustutkimuksessa tavanomaiseen paikallishoittoon (fenyyliefriini ja tropikamidi) 555:llä kaihileikkaukseen osallistuneella potilaalla, joiden mustuaisen läpimitta oli ≥ 7 mm paikallisesti annetun mydriaatin jälkeen. Molempien ryhmien potilaille annettiin 1-prosenttisia tetrakaiinisilmätippoja 5 minuuttia ja 1 minuutti ennen leikkausta.

Mydriaasi:

Mydrane osoitettiin modifioidussa ITT-populaatiossa vertailukelpoiseksi (non-inferiority) kuin vertailuhoito (0,5 % tropikamidi-silmätipat ja 10 % fenyyliefriini-silmätipat, yksi tippa kumpaakin 3 kertaa ennen leikkausta) ensisijaisten ja samanaikaisesti tarvittavien ensisijaisten (co-primary) tehon kriteerin suhteen (ks. seuraava taulukko):

Modifioitu ITT-populaatio	Mydrane	Vertailuhoito	Ero (%) ryhmien välillä (Mydrane - vertailuhoito) [95 %:n luottamusväli]
Ensisijainen tehon kriteeri	N = 268	N = 281	
Hoitoon vastanneiden lukumäärä (%)*	265 (98,9)	266 (94,7)	4,2
95 %:n luottamusväli	[96,8–99,8]	[91,3–97,0]	[-4,2–12,6]
Samanaikaisesti tarvittava ensisijainen tehon kriteeri	N = 250	N = 261	
Hoitoon vastanneiden lukumäärä (%)**	246 (98,4)	246 (94,3)	4,1
95 %:n luottamusväli	[96,0–99,6]	[90,7–96,7]	[-4,5–12,8]
* Potilaan katsottiin vastanneen hoitoon, jos kapsuloreksis voitiin tehdä ilman mydriaattista lisähoitoa			
** Potilaan katsottiin vastanneen hoitoon, jos kapsuloreksis voitiin tehdä ilman mydriaattista lisähoitoa ja potilaan mustuaisen koko oli juuri ennen kapsuloreksistä $\geq 5,5$ mm.			

Kolmannen vaiheen tutkimuksessa Mydrane-ryhmässä (N = 268) 197 potilasta sai 200 mikrolitran kertainjektion silmän etukammioon ja 71 potilasta sai silmän etukammioon vielä 100 mikrolitran lisäinjektion, jolla ei ole osoitettu merkittävää lisävaikutusta ja josta havaittiin aiheutuneen lisääntynyttä endoteelisolukatoa (ks. myös kohta 4.9).

Seuraavassa taulukossa on esitetty tutkimustulosten analyysi potilaista, jotka saivat 200 mikrolitran kertainjektion silmän etukammioon ja joille tehtiin kapsuloreksis ilman mydriaattista lisähoitoa ja joiden mustuaisen koko oli juuri ennen kapsuloreksistä > 6 mm.

	Mydrane 200 mikrol	Vertailuhoito	Ero (%) ryhmien välillä (Mydrane 200 mikrol – vertailuhoito) [95 %:n luottamusväli]
N	N = 181	N = 261	
Niiden potilaiden lukumäärä (%), jotka eivät saaneet mydriaattista lisähoitoa ja joiden mustuaisen koko oli juuri ennen kapsuloreksistä > 6 mm 95 %:n luottamusväli	180 (99,4) [97,0–100,0]	246 (94,3) [90,7–96,7]	5,2 [–4,3–14,6]

Puudutus:

Potilaiden olotila oli ennen tekomykiön asentamista tilastollisesti merkitsevästi parempi Mydrane-ryhmässä (p = 0,034), eikä ryhmien välillä todettu tilastollisesti merkitsevää eroa leikkauksen muissa aikapisteissä (ennen viskoelastista injektiota, kapsuloreksistä ja kefuroksiimi-injektiota).

5.2 Farmakokineetiikka

Mydrane-injektiooliuksesta ei ole saatavilla silmään liittyviä farmakokineettisiä tietoja.

Kaihileikkaukseen osallistuneille 15 potilaalle pistettiin Mydrane-injektiooliusta silmän etukammioon, vaikuttavien aineiden pitoisuudet plasmassa mitattiin 2, 12 ja 30 minuutin kuluttua injektioista ja lukuja verrattiin tavanomaiseen paikallishoitoon (10 % fenyyliefriini-silmätipat ja 0,5 % tropikamidin-silmätipat). Tropikamidin osalta kaikilla Mydrane-ryhmän potilailla pitoisuus jäi alle mittausrajan (< 0,1 ng/ml), sen sijaan kaikilla vertailuryhmän potilailla pitoisuus ylitti mittausrajan. Fenyyliefriinipitoisuus (mittausraja < 0,1 ng/ml) oli mitattavissa kaikista Mydrane-ryhmän potilaista vain 2:lla (enintään 0,59 ng/ml), sen sijaan vertailuryhmässä mittausraja ylittyi (enintään 1,42 ng/ml) kaikilla potilailla. Plasman lidokaiinipitoisuus mitattiin kaikilta Mydrane-injektiooliusta saaneilta potilailta, ja suurin pitoisuus oli 1,45 ng/ml (huomattavasti pienempi kuin joitakin systeemisiä vaikutuksia aiheuttava pitoisuus: 1 500–5 000 mikrog/ml).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kun kaniineille annettiin yksi 200 mikrolitran Mydrane-annos silmän etukammioon joko huuhtelun kanssa tai ilman sitä (rakovalo, valotie, sarveiskalvon paksuus ja endoteelin solutiheys, elektroretinografia ja histologia), hoidon siedettävyyden silmässä oli erittäin hyvä antoa seuranneen 7 päivän jakson aikana.

Silmän intoleranssin merkkejä havaittiin vain koostumuksilla, joissa valmisteen kolmen vaikuttavan aineen pitoisuudet olivat suuret (vähintään 5-kertaiset Mydrane-injektiooliukseen verrattuna). Suurimman tutkitun pitoisuuden (10-kertainen) todettiin lisäävän sarveiskalvon paksuutta, ja yksi eläin oli lopetettava vaikeiden silmämuutosten vuoksi päivänä 3.

Fenyyliefriinin, tropikamidin ja lidokaiinin kiinteän yhdistelmävalmisteen systeemistä toksisuutta ei ole tutkittu.

Koska näitä kolmea ainetta pidetään kuitenkin silmälle turvallisina yksittäin annettuina ja koska silmän etukammioon annetaan vain yksi Mydrane-injektio, tämä yhdistelmä ei odotettavasti aiheuta erityistä riskiä.

Tämän kiinteän yhdistelmävalmisteen yksittäisten aineiden farmakologista turvallisuutta, genotoksisuutta ja lisääntymistoksisuutta ei ole myöskään arvioitu. Fenyyliefriinin (12,5 mg/kg nahan alle) anto rotille vähensi kohdun verenvirtausta (86,8 % vähenemä noin 15 minuutissa), joten fenyyliefriinillä osoitettiin sikiötoksisia ja samanaikaisia teratogeenisiä ominaisuuksia. Lidokaiinilla ei havaittu teratogeenisiä vaikutuksia rottien ja kaniinien alkioiden/sikiöiden kehitystä koskeneissa tutkimuksissa. Alkiotoksisuutta ja syntymänjälkeisen eloonjääneisyyden vähenemistä havaittiin vain emolle toksisilla annoksilla. Lidokaiini ei myöskään ollut genotoksinen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Dinatriumfosfaattidodekahydraatti
Dinatriumfosfaattidihydraatti
Dinatriumedetaatti
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Valmisteen vaikuttavia aineita koskevassa kirjallisuudessa ja kliinisissä tutkimuksissa ei ole ilmoitettu yhteensopimattomuutta kaiholeikkauksessa yleisimmin käytettävien valmisteiden kanssa. Tämä on vahvistettu tavanomaisten viskoelastisten aineiden osalta myös lääke-yhteisvaikutuskokeella.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Yksi paperista ja PVC:stä valmistettu läpipainopakkaus, jossa 1 ml:n ruskeasta lasista (tyyppi I) valmistettu steriili ampulli, joka sisältää 0,6 ml injektio liuosta. Lisäksi läpipainopakkaukseen erikseen pakattuna 5 mikrometrin suodattimella varustettu steriili neula.

Yksi kotelo sisältää 1, 20 tai 100 steriiliä ampullia sekä vastaavasti 1, 20 tai 100 5 mikrometrin suodattimella varustettua steriiliä neulaa.

Paperista ja PVC:stä valmistettu pakkaus, jossa yksi 1 ml:n ruskeasta lasista (tyyppi I) valmistettu steriili ampulli sisältäen 0,6 ml injektio liuosta sekä yksi 5 mikrometrin suodattimella varustettu steriili neula.

Yksi kotelo sisältää 1, 20 tai 100 läpipainopakkausta joissa kussakin on pakattuna yksi steriili ampulli ja yksi steriili suodattimellinen neula.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Vain kertakäyttöön yhteen silmään.

Käytä heti ampullin avaamisen jälkeen.

Vain pakkaustyyppille, joka sisältää sekä ampullin että neulan samassa läpipainopakkauksessa: kiinnitä läpipainopakkauksen tarraetiketti potilasasiakirjaan.

Varoitus: Älä käytä, jos läpipainopakkaus tai sen repäisytausta on vaurioitunut tai rikki. Avaa vain aseptisissä olosuhteissa. Läpipainopakkauksen sisällön steriiliys on taattu.

Liuos on tarkastettava silmämääräisesti. Liuosta saa käyttää vain silloin, kun se on kirkasta, hieman ruskehtavankeltaista ja kun siinä ei ole käytännössä lainkaan silmin havaittavia hiukkasia.

Mydrane-annoksen silmän etukammioon saa antaa vain silmäkirurgi kaihileikkaukselle suositelluissa aseptisissä olosuhteissa.

Valmistele silmän etukammioon annettava injektio seuraavien ohjeiden mukaan:

1. Tarkasta, että avaamaton läpipainopakkaus on ehjä. Avaa läpipainopakkaus aseptisesti sisällön steriilyden takaamiseksi.
2. Avaa lääkevalmisteen sisältävä One Point Cut (OPC)-tyyppinen steriili ampulli seuraavasti: Pidä kiinni ampullin alaosasta siten, että peukalo osoittaa väripistettä kohti. Tartu toisella kädellä ampullin yläpäästä siten, että peukalo on väripisteen päällä ja paina taaksepäin, jolloin ampulli katkeaa pisteen alapuolella olevaa uraa pitkin.
3. Kiinnitä 5 mikrometrin suodattimella varustettu steriili neula (pakkauksessa) steriiliin ruiskuun. Poista 5 mikrometrin suodattimella varustetun steriilin neulan suojus ja vedä vähintään 0,2 ml injektio-liuosta ampullista ruiskuun.
4. Irrota neula ruiskusta ja kiinnitä tilalle sopiva silmän etukammiota varten tarkoitettu kanyyli.
5. Ilmaa ruisku tarkoin. Säädä liuosmäärä 0,2 ml:aan. Ruisku on valmis injektiota varten.
6. Pistä ruiskun sisältämä 0,2 ml liuosta silmän etukammioon yhtenä hitaana pistoksena joko sivu- tai kaihiviillon kautta.
7. Hävitä jäljelle jäänyt liuos asianmukaisesti annon jälkeen. Älä säilytä liuosta myöhempää käyttöä varten.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Pane käytetyt neulat teräville esineille tarkoitettuun säiliöön.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Laboratoires THEA
12, Rue Louis Blériot
63017 Clermont-Ferrand Cedex 2
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

32232

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11.03.2016
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16.12.2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.09.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Mydrane 0,2 mg/ml + 3,1 mg/ml + 10 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml injektionsvätska, lösning innehåller 0,2 mg tropikamid, 3,1 mg fenylefrinhydroklorid och 10 mg lidokainhydrokloridmonohydrat.

En dos på 0,2 ml lösning innehåller 0,04 mg tropikamid, 0,62 mg fenylefrinhydroklorid och 2 mg lidokainhydrokloridmonohydrat.

Hjälpämne med känd effekt: natrium (0,59 mg per dos, se avsnitt 4.4).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar och lätt brunaktig-gul lösning som är praktiskt taget fri från synliga partiklar.

pH: 6,9–7,5

Osmolalitet: 290–350 mosmol/kg

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Mydrane är avsett för kataraktkirurgi för att erhålla mydriasis och intraokulär anestesi under det kirurgiska ingreppet.

Mydrane är endast avsett för vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Intrakameral användning. Ampullen är avsedd för engångsbruk i ett öga.

Mydrane ska administreras av en ögonkirurg.

Dosering

Mydrane ska endast användas till patienter som redan vid en pre-operativ undersökning har erhållit tillräcklig utvidgning av pupillen med topikal mydriatisk behandling.

Vuxna:

0,2 ml av Mydrane injiceras intrakameralt som en enda långsam injektion i början av det kirurgiska ingreppet.

Särskilda patientgrupper

Äldre:

Ingen dosjustering behövs.

Pediatrik population:

Säkerhet och effekt för Mydrane för barn i åldern 0 till 18 år har inte fastställts.

Patienter med nedsatt njurfunktion:

Med hänsyn till den låga dosen och den mycket låga systemiska exponeringen (se avsnitt 5.2) behövs ingen dosjustering (se avsnitt 4.4).

Patienter med nedsatt leverfunktion:

Med hänsyn till den låga dosen och den mycket låga systemiska exponeringen (se avsnitt 5.2) behövs ingen dosjustering.

Administreringssätt

Intrakameral användning.

Läkemedlet administreras enligt följande:

1. 5 minuter före den preoperativa antiseptiska proceduren och den första incisionen instilleras 1-2 droppar av bedövande ögondroppar i ögat.
2. I början av det kirurgiska ingreppet injicerar ögonkirurgen 0,2 ml av Mydrane intrakameralt som en enda långsam injektion, genom sido- eller huvudsnittet.

Anvisningar om hantering av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna (tropikamid, fenylefrinhydroklorid och lidokainhydrokloridmonohydrat) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Känd överkänslighet mot anestetika av amidtyp.
- Känd överkänslighet mot atropinderivat.

4.4 Varningar och försiktighet

Särskilda varningar:

Den rekommenderade dosen är 0,2 ml av Mydrane. Ingen ytterligare dos ska injiceras eftersom ingen signifikant tilläggs effekt har påvisats och eftersom ökad förlust av endotelceller har observerats (se också avsnitt 4.9).

Toxicitet på hornhinneendotelet har inte rapporterats vid användning av rekommenderad dos av Mydrane. På grund av begränsade data kan denna risk dock inte uteslutas.

Det finns ingen klinisk erfarenhet av användning av Mydrane i följande situationer:

- till patienter med insulinberoende eller okontrollerad diabetes
- till patienter med hornhinn sjukdom, i synnerhet patienter med samtidig endotelcellsstörning
- till patienter med uveit i anamnesen
- till patienter med avvikelser i pupillen eller ögonskada
- till patienter med väldigt mörk iris
- vid kataraktkirurgi i kombination med hornhinnetransplantation.

Det finns ingen erfarenhet av användning av Mydrane till patienter med risk för floppy iris-syndrom. Hos dessa patienter bör utvidgning av pupillen utföras gradvis genom att först ge mydriatiska ögondroppar.

Det finns ingen klinisk erfarenhet av användning av Mydrane under kataraktkirurgi till patienter som får topikal mydriatisk behandling för att erhålla mydriasis och som upplever pupillsammandragning (även mios) under operationen.

På grund av den vasokonstriktiva effekten av fenylefrin rekommenderas Mydrane inte för användning vid kataraktkirurgi som utförs i kombination med vitrektomi.

Mydrane rekommenderas inte till patienter med grund främre kammare eller till patienter med akut trångvinkelglaukom i anamnesen.

Användning av Mydrane hos patienter med grund främre kammare, tidigare akut trångvinkelglaukom och/eller otillräcklig pupillutvidgning kan öka risken för både prolaps av iris (iridocele) och floppy iris-syndrom.

Särskilda försiktighetsåtgärder:

Mydrane har visats ge odetekterbara eller mycket låga systemiska koncentrationer av de aktiva substanserna (se avsnitt 5.2). Eftersom de systemiska effekterna av fenylefrin och lidokain är dosberoende är det osannolikt att dessa effekter skulle förekomma vid användning av Mydrane. Eftersom risken dock inte kan uteslutas påminns det om att:

- fenylefrin har en sympatomimetisk effekt som kan påverka patienter med hypertoni, hjärtsjukdom, hypertyreos, ateroskleros eller störning i prostatan samt alla patienter med kontraindikation för systemisk användning av blodtryckshöjande aminer
- lidokain ska användas med försiktighet till patienter med epilepsi, myasthenia gravis, retledningsrubbnings i hjärtat, kongestiv hjärtsvikt, bradykardi, svår chock, försämrad andningsfunktion eller nedsatt njurfunktion med kreatininclearance under 10 ml/minut.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts med Mydrane.

Eftersom den systemiska exponeringen förväntas vara mycket låg (se avsnitt 5.2), är systemiska interaktioner osannolika.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Tillräckliga uppgifter saknas beträffande användning av fenylefrin och tropikamid hos gravida kvinnor. Djurstudier är ofullständiga vad gäller effekter på graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning och utveckling efter födsel.

Trots att djurstudier inte tyder på några skadliga effekter på fostret passerar lidokain placenta och ska inte ges under graviditet.

Även om endast en obetydlig systemisk upptagning förväntas kan en låg systemisk exponering inte uteslutas.

Mydrane ska därför inte användas under graviditet.

Amning

Uppgifter saknas beträffande utsöndring av fenylefrin eller tropikamid i bröstmjolk. Emellertid är det orala upptaget av fenylefrin dåligt, vilket innebär att mängden som skulle upptas av spädbarnet är försumbart. Å andra sidan kan spädbarn vara mycket känsliga för antikolinergika, och trots den förväntade försumbara systemexponeringen rekommenderas inte användning av tropikamid under amning.

Små mängder av lidokain utsöndras i bröstmjolk och det finns en risk för allergiska reaktioner hos spädbarnet.

Mydrane ska därför inte användas under amning.

Fertilitet

Det finns ingen information om huruvida Mydrane kan påverka fertiliteten hos män eller kvinnor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

På grund av dess mydriatiska effekt har Mydrane måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Efter kataraktkirurgi med en injektion av Mydrane ska patienten därför avrådas från att köra bil och/eller använda maskiner tills synrubbingarna har gått över.

4.8 Biverkningar

Biverkningar har rapporterats vid användning av Mydrane i kliniska studier (se avsnitt 5.1). De flesta var okulära och milda eller måttliga.

Sammanfattning av säkerhetsprofilen:

Ruptur i bakre kapseln och cystoid makulaödem är välkända komplikationer under och efter kataraktkirurgi. Dessa biverkningar är mindre vanliga (kan förekomma hos färre än 1 av 100 patienter).

Sammanfattning av biverkningar i tabellform:

Biverkningarna indelas efter frekvens enligt följande: Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

I följande tabell presenteras biverkningarna efter minskande svårighetsgrad inom varje systemorganklass:

Systemorganklass	Frekvens	Biverkning
Centrala och perifera nervsystemet	mindre vanliga	Huvudvärk
Ögon	mindre vanliga	Keratit, cystoid makulaödem, förhöjt ögontryck, ruptur i bakre kapseln, okulär hyperemi
Blodkärl	mindre vanliga	Hypertoni

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Systemiska effekter

Risken för systemiska effekter på grund av överdosering anses minimal då Mydrane endast är avsett för engångsbruk och den förväntade systemiska absorptionen är låg.

Symtom på oftalmologisk överdos av fenylefrin är sannolikt en följd av systemisk absorption och omfattar extrem trötthet, svettning, yrsel, långsam hjärtrytm och koma. Eftersom svår toxisk reaktion på fenylefrin inträder snabbt och har kort varaktighet är behandlingen huvudsakligen understödande.

Omgående injektion av ett snabbt verkande alfa-adrenergt blockerande medel som t ex fentolamin (dos 2 till 5 mg intravenöst) har rekommenderats.

Symtom på oftalmologisk överdos av tropikamid omfattar huvudvärk, snabb hjärtrytm, muntorrhet och torr hud, ovanlig sömnhet och blodvallning.

Systemiska effekter av tropikamid förväntas inte. Skulle en överdos uppstå, med lokala effekter till följd (t ex utdragen mydriasis), bör pilokarpin eller 0,25 % (w/v) fysostigmin appliceras.

Symtom vid absorption av för stora mängder lidokain i blodcirkulationen kan omfatta effekter på det centrala nervsystemet (såsom kramper, medvetslöshet och eventuellt andningsstopp) och kardiovaskulära reaktioner (såsom hypotension, myokarddepression, bradykardi och eventuellt hjärtstopp).

Om patienten drabbas av systemisk lidokaintoxicitet bör kramperna förhindras och tillräcklig ventilation med syre säkerställas, vid behov genom assisterad eller kontrollerad ventilation (andning).

Lokala effekter

Överdoserings kan förorsaka förlust av endotelceller (se avsnitt 4.4 och 5.1).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Mydriatika och cykloplegika, tropikamid, kombinationer, ATC-kod: S01FA56

Mydrane är en lösning för intrakameral injektion som kombinerar två syntetiska mydriatiska medel (tropikamid som är ett antikolinergikum, och fenylefrin som är ett alfasympatikomimetikum) och ett lokalanestetikum (lidokainhydrokloridmonohydrat).

Verkningsmekanism:

Fenylefrin är ett direktverkande sympatomimetikum. Det framkallar mydriasis genom att stimulera alfaadrenerga receptorer i den pupillutvidgande muskeln (detta får den pupillutvidgande muskeln att dra sig samman, vilket resulterar i pupillutvidgning). Den har nästan ingen cykloplegisk effekt.

Tropikamid är ett parasympatolytikum, som verkar genom att binda till och blockera M4-muskarinreceptorer i ögonmusklerna. Det hindrar sfinktermuskeln i regnbågshinnan (iris) och ciliarkroppens muskler från att svara på kolinerg stimulering, vilket resulterar i utvidgning av pupillen och förlamning av ciliarmuskeln (cykloplegi). Lidokain är ett lokalanestetikum av amidtyp. Det verkar genom att hämma de jonflöden som krävs för initiering och ledning av impulser, vilket stabiliserar nervcellens membran.

Farmakodynamisk effekt:

Även om tropikamid som monoterapi åstadkommer både mydriasis och cykloplegi, resulterar samtidig administrering av sympatomimetika såsom fenylefrin i förstärkt mydriasis. Denna slags synergistiska kombinationer används ofta för att uppnå maximal utvidgning av pupillen i samband med kataraktkirurgi. I en klinisk fas II-studie uppnåddes i genomsnitt 95 % av pupillutvidgningen som uppmättes före den viskoelastiska injektionen inom 30 sekunder efter en enkel intrakameral Mydrane-injektion på 200 mikroliter. Pupillstorlekarna som uppmättes i dessa kliniska fas II- och fas III-studier presenteras i nedanstående tabell (patienter som fått en intrakameral Mydrane-injektion på 200 mikroliter):

	Fas II-studie, n = 24		Fas III-studie, n = 181	
	Inom 30 sekunder efter injektion av Mydrane	Efter injektion av Mydrane och därpå följande viskoelastisk injektion	Efter injektion av Mydrane och därpå följande viskoelastisk injektion	Strax före insättning av linsen
Pupillstorlek (mm)	6,7 (0,7)	7,7 (0,7)	7,8 (0,8)	7,9 (0,9)
Medelvärde (SD)	6,7	7,7	7,8	7,9
Median				

I fas III-studien var pupillens storlek minst 7 mm hos 86,7 % av patienter som fått en Mydrane-injektion på 200 mikroliter och en viskoelastisk injektion (strax före kapsulorexis). I dessa kliniska fas II- och III-studier påvisades mydriasis som uppnått med hjälp av Mydrane vara stabil fram till slutet av operationen. Återgång till normal pupillstorlek sker efter 5–7 timmar.

Klinisk effekt och säkerhet

Klinisk effekt:

Den mydriatiska och bedövande effekten av Mydrane har utvärderats i en fas III, randomiserad, öppen multicenterstudie där läkemedlet jämfördes med vanlig topikal behandling (fenylefrin och tropikamid) hos 555 patienter som genomgick kataraktkirurgi och som hade en pupilldiameter på ≥ 7 mm efter topikal administrering av mydriatika. Båda grupperna fick ögondroppar innehållande 1 % tetrakain 5 minuter och 1 minut före operationen.

Mydriasis:

Icke-underlägsenhet (non-inferiority) av Mydrane jämfört med referensbehandlingen (ögondroppar innehållande 0,5 % tropikamid och ögondroppar innehållande 10 % fenylefrin, en droppe av vardera 3 gånger före operationen) påvisades för det primära och koprimära effektmåttet i den modifierade ITT-populationen (se följande tabell):

Modifierad ITT-population	Mydrane	Referens-behandling	Skillnad (%) mellan grupperna (Mydrane - referens) [95 % CI]
Primärt effektmått Antal patienter (%) som svarat på behandlingen* 95 % CI	N=268 265 (98,9) [96,8 ; 99,8]	N=281 266 (94,7) [91,3 ; 97,0]	4,2 [-4,2 ; 12,6]
Koprimärt effektmått Antal patienter (%) som svarat på behandlingen** 95 % CI	N=250 246 (98,4) [96,0 ; 99,6]	N=261 246 (94,3) [90,7 ; 96,7]	4,1 [-4,5 ; 12,8]
* En patient som svarat på behandlingen definierades som en patient hos vilken kapsulorexis utfördes utan ytterligare mydriatisk behandling.			
** En patient som svarat på behandlingen definierades som en patient hos vilken kapsulorexis utfördes utan ytterligare mydriatisk behandling och hos vilken pupillstorleken strax före kapsulorexis var $\geq 5,5$ mm.			

Under fas III-studien fick 197 patienter i Mydrane-gruppen (N=268) en enkel intrakameral injektion på 200 mikroliter och 71 patienter fick dessutom en ytterligare intrakameral injektion på 100 mikroliter som inte har visats ge någon signifikant tilläggs effekt och för vilken ökad förlust av endotelceller har observerats (se också avsnitt 4.9).

I följande tabell presenteras analys av data från patienter som fick en enkel intrakameral injektion på 200 mikroliter och hos vilka kapsulorexis utfördes utan ytterligare mydriatisk behandling och hos vilka pupillstorleken strax före kapsulorexis var > 6 mm.

	Mydrane 200 µl	Referens- behandling	Skillnad (%) mellan grupperna (Mydrane 200 µl - referens) [95 % CI]
N	N=181	N=261	
Antal (%) patienter som inte fick någon ytterligare mydriatisk behandling och hos vilka pupillstorleken strax före kapsulorexis var > 6 mm 95 % CI	180 (99,4) [97,0; 100,0]	246 (94,3) [90,7; 96,7]	5,2 [-4,3; 14,6]

Anestesi:

Före insättning av linsen var patienternas välbefinnande statistiskt signifikant bättre i Mydrane-gruppen (p=0,034), och ingen statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna kunde ses vid övriga tidpunkter av operationen (före viskoelastisk injektion, kapsulorexis och cefuroximinjektion).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Inga okulära farmakokinetiska data finns tillgängliga för Mydrane.

Hos 15 patienter som genomgick kataraktkirurgi och som fick en intrakameral injektion av Mydrane mättes koncentrationerna av aktiva substanser i plasma 2, 12 och 30 minuter efter injektionen och jämfördes med vanlig topikal behandling (ögondroppar innehållande 10 % fenylefrin och ögondroppar innehållande 0,5 % tropikamid). Hos alla patienter i Mydrane-gruppen var koncentrationen av tropikamid under kvantifieringsgränsen (< 0,1 ng/ml) medan koncentrationen översteg denna gräns hos alla patienter i referensgruppen. Koncentrationen av fenylefrin (kvantifieringsgräns < 0,1 ng/ml) var detekterbar hos endast två patienter i Mydrane-gruppen (högst 0,59 ng/ml) medan koncentrationen översteg kvantifieringsgränsen hos alla patienter i referensgruppen (högst 1,42 ng/ml). Koncentrationen av lidokain i plasma mättes hos alla patienter som fått Mydrane och den högsta koncentrationen var 1,45 ng/ml (avsevärt lägre än de koncentrationer som orsakar vissa systemiska effekter: mellan 1500 och 5000 mikrog/ml).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Hos kaniner var den okulära toleransen efter en intrakameral administrering av 200 mikroliter Mydrane med eller utan sköljning (spaltlampa, ljusväg, hornhinnans tjocklek, endotelets cellulära densitet, elektroretinografi och histologi) mycket god under en period på sju dagar efter doseringen.

Tecken på okulär intolerans observerades endast för formuleringar med högre koncentrationer av de tre aktiva substanserna (minst 5 gånger högre än koncentrationerna i Mydrane). Vid den högsta undersökta koncentrationen (10-faldig) sågs en ökning av hornhinnans tjocklek och svåra förändringar i ögat resulterade i avlivning av ett djur vid dag 3.

Den systemiska toxiciteten av den fasta kombinationen av fenylefrin, tropikamid och lidokain har inte undersökts.

Eftersom den oftalmologiska säkerheten för de tre enskilda substanserna anses vara fastställd och eftersom Mydrane administreras som en enda intrakameral injektion, förväntas denna kombination emellertid inte medföra någon särskild risk.

Säkerhetsfarmakologi, gentoxicitet och reproduktionstoxicitet för de enskilda substanserna i den fasta kombinationen har heller inte utvärderats. Hos råttor resulterade administrering av fenylefrin (12,5 mg/kg subkutant) i minskat blodflöde i livmodern (en minskning på 86,8 % efter cirka 15 minuter), vilket tyder på att fenylefrin har fostertoxiska och koteratogena egenskaper. Inga teratogena effekter för lidokain observerades i studier avseende embryonal/fetal utveckling hos råttor och kaniner. Embryotoxicitet och en minskning i postnatal överlevnad observerades endast vid doser som var toxiska för modern. Lidokain var inte heller gentoxiskt.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Dinatriumfosfatdodekahydrat
Dinatriumfosfatdihydrat
Dinatriumedetat
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Inga inkompatibiliteter med de vanligaste produkterna som används vid kataraktkirurgi har rapporterats i litteratur gällande de aktiva substanserna eller under kliniska studier. För vanliga viskoelastiska ämnen har detta även bekräftats i test för läkemedelsinteraktioner.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ett blister av papper/PVC som innehåller en 1 ml steril ampull av brunt glas (typ I) innehållande 0,6 ml injektionsvätska. Separat finns sterila kanyler med 5-mikrometerfilter som är individuellt förpackade.

Kartong innehållande 1, 20 och 100 sterila ampuller samt 1, 20 eller 100 sterila kanyler med 5-mikrometerfilter.

En 1 ml steril ampull av brunt glas (typ I) innehållande 0,6 ml injektionsvätska och en kanyl med 5-mikrometerfilter förpackade i ett blister av papper/PVC.

Kartong innehållande 1, 20 och 100 blisterförpackningar vardera innehållande en steril ampull och en steril kanyl med 5-mikrometerfilter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

För engångsbruk i ett öga.

Öppnad ampull ska användas omedelbart.

Enbart för förpackningen innehållande blister förpackat med en ampull och en kanyl: Blistrets flaggetikett ska klistras på patientens journal.

Varning: Använd inte om blistret eller den avdragbara baksidan är skadad eller trasig. Får endast öppnas under aseptiska förhållanden. Innehållet i blistret är garanterat sterilt.

Lösningen ska inspekteras visuellt och ska bara användas om den är klar, lätt brunaktig-gul och praktiskt taget fri från synliga partiklar.

Mydrane ska administreras som intrakameral injektion av en ögonkirurg under rekommenderade aseptiska förhållanden vid kataraktoperation.

Anvisningar för beredning av läkemedlet för intrakameral injektion:

1. Inspektera det öppnade blistret för att säkerställa att det är intakt. Öppna blistret under aseptiska förhållanden för att innehållet ska förbli sterilt.
2. Bryt den sterila ampullen som innehåller läkemedlet. En ampull av One Point Cut (OPC)-typ ska öppnas enligt följande: Håll den nedre delen av ampullen med tummen i riktning mot den färgade pricken. Grip tag om ampullens topp med andra handen, sätt tummen på den färgade pricken och tryck bakåt så att ampullen bryts vid skåran under pricken.
3. Fäst den sterila kanylen som är försedd med ett 5-mikrometerfilter (ingår i förpackningen) på en steril spruta. Ta bort skyddet från den sterila kanylen med 5-mikrometerfilter och dra upp minst 0,2 ml injektionsvätska från ampullen till sprutan.
4. Lossa kanylen från sprutan och anslut sprutan till en kanyl lämplig för injektion i den främre kammaren.
5. Tryck försiktigt ut luften från sprutan. Ställ in dosen till 0,2 ml. Sprutan är nu klar för injektion.
6. Injicera långsamt innehållet i sprutan (0,2 ml) i ögats främre kammare, som en enda injektion, genom sido- eller huvudsnittet.
7. Kassera överbliven lösning på lämpligt sätt efter användning. Spara den inte för senare användning.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar. Kassera använda kanyler i en behållare för vassa föremål.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Laboratoires THEA
12, Rue Louis Blériot
63017 Clermont-Ferrand Cedex 2
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

32232

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 11.03.2016

Datum för förnyat godkännande: 16.12.2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

14.09.2023