

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Miochol-E 10 mg/ml jauhe ja liuotin instillaatioliuosta varten, silmän sisään

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jauhe injektiopullossa: Asetyylikoliinikloridia 20 mg
Käyttövalmis liuos: Asetyylikoliinikloridia 10 mg/ml (20 mg/2 ml)
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Jauhe ja liuotin instillaatioliuosta varten, silmän sisään.
Miochol-E toimitetaan läpipainopakkauksessa, joka sisältää injektiopullon ja ampullin; injektiopullo sisältää 20 mg asetyylikoliinikloridia; ampulli sisältää 2 ml liuotinta.

Käyttövalmis liuos on kirkas, väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Nopean mioosin aikaansaaminen kaihileikkauksissa.

Vain sairaalakäyttöön.

4.2 Annostus ja antotapa

Aikuiset ja vanhuks

Useimmissa tapauksissa 0,5 - 2 ml saa aikaan riittävän mioosin.

Valmista liuosta sisältävä ruisku liitetään sopivaan intraokulaariseen huuhteluun sopivaan huuhtelukanyyliin.

Miochol-E -liuos tiputetaan silmän etukammioon ennen tai jälkeen yhden tai useamman ompeleen laittamista. Tiputtamisen tulee tapahtua varovasti, iiriksen pinnan suuntaisesti, pupillin rajaa sivuten.

Jos mekaanisia esteitä ei ole, pupilli alkaa supistua muutamassa sekunnissa ja iiriksen ulkokehä vetäytyy pois etukammikulmasta. Mahdolliset anatomiset mioosin esteet, kuten etu- ja takapuoliset kiinnikkeet, täytyy poistaa, jotta lääkkeellä saadaan aikaan tavoiteltu vaikutus.

Liuos tulee valmistaa välittömästi ennen käyttöä, koska asetyylikoliinin vesiliuokset eivät säily.

Lapset

Valmisteen tehoa ja turvallisuutta lapsille ei ole osoitettu

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin apuaineelle.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kaihileikkauksissa Miochol-E:tä käytetään vasta intraokulaarisen linssin asettamisen jälkeen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ei tunneta.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Miochol-E:llä ei ole suoritettu tutkimuksia vaikutuksista eläinten lisääntymiseen. Ei tiedetä, voiko Miochol-E aiheuttaa sikiövaurioita annettaessa raskaana oleville naisille, tai voiko se vaikuttaa lisääntymiskykyyn. Miochol-E:tä tulee käyttää raskaana oleville naisille vain, jos siihen on välttämätön tarve.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö Miochol-E ihmisen rintamaitoon. Koska monet lääkkeet erittyvät ihmisen rintamaitoon, tulee Miochol-E:tä käyttää varoen imettäville naisilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei sovellettavissa.

4.8 Haittavaikutukset

Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$):

Sydän:	Bradykardia
Silmät:	Sarveiskalvon turvotusta, sameutta ja vajaatoimintaa
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:	Dyspnea
Verisuonisto:	Hypotensio
Yleisoireet:	Hikoilu, punoitus

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

Asetyylkoliinin systeeminen toksisuus on vähäinen, koska aine hajoaa nopeasti. Yliannostuksen oireet johtuvat todennäköisesti systeemisestä imeytymisestä (ks. kohta 4.8 Haittavaikutukset).

Yliannostustapauksessa annetaan atropiinisulfaattia (0,5 – 1 mg) lihakseen tai suonensisäisesti, minkä vuoksi sitä tulee olla helposti saatavilla. Adrenaliini (0,1 – 1 mg) on myöskin tärkeä vakavien kardiovaskulaaristen tai keuhkojen supistumisreaktioiden varalta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Parasympatomimeetit, ATC-koodi: S01EB09

Asetyylkoliini on ihmisen elimistössä luonnostaan esiintyvä neurohormoni, joka toimii välittäjänä hermoimpulssien siirtymisessä kaikissa kolinergisissa kohdissa, jotka liittyvät somaattisiin ja 3 autonomisiin hermoihin. Hermopäätteestä vapautumisen jälkeen asetyylikoliini inaktivoituu nopeasti asetyylikolinesteraasientsyymien vaikutuksesta hydrolysoitumalla etikkahapoksi ja koliiniksi.

Muskariinityyppisten silmän parasympaattisten reseptorien tiheys on suuri. Ne sijaitsevat:

- *pupillin sfinkterin pinnalla, jonka supistuminen aiheuttaa mioosin.*
- *sädelihaksen pinnalla, jonka supistuminen mahdollistaa akkomodaation ja helpottaa kammionesteen virtausta avaamalla trabekkelikudosta. Sen lisäksi asetyylikoliinilla saattaa olla estovaikutusta kammionesteen sekreetioon. Nämä kaksi viimeistä tekijää johtavat silmänpaineen alenemisen.*
- *kyynelrauhasten pinnalla, joiden eksitaatio aiheuttaa kyynelvuodon.*

Suoraan irikseen tiputettu asetyylikoliini saa aikaan nopean ja lyhytkestoisen mustuaisen supistustilan. Paikallinen silmänsisäinen asetyylikoliinin tiputtaminen intaktiin silmään ei aiheuta merkittävää reaktiota, koska kolinesteraasi hajottaa molekyylin nopeammin kuin se ehtii penetroitua sarveiskalvoon.

On raportoitu, että asetyylikoliinin antaminen kaihin poiston aikana ehkäisee varhaista leikkauksen jälkeistä silmänpaineen nousua.

Kliininen tutkimus osoitti asetyylikoliinin vaikutuksen kestävänsä 5-10 minuuttia injektion annon jälkeen.

5.2 Farmakokineetiikka

Koska asetyylikoliini hydrolysoituu nopeasti koliiniesteraasin vaikutuksesta etikkahapoksi ja koliiniksi, farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole olemassa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Asetyylikoliini on endogeeninen yhdiste, jolla ei suositelluilla annoksilla ja antotavalla ole mutageenisia, karsinogeenisiä tai teratogeenisiä vaikutuksia.

Miochol-E:lla ei kissoilla nähty palautumattomia toksisia vaikutuksia silmänsisäisen 0,5 ml/silmä –annoksen jälkeen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektiopullossa: Mannitoli.

Ampullissa: Natriumasetaatti trihydraatti, magnesiumkloridihexahydraatti, kaliumkloridi, kalsiumklorididihydraatti ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei tunneta.

Steriilisuoatinta suositellaan käytettäväksi vain Miochol-E:n kanssa.

6.3 Kestoaika

Avaamattoman injektiopullon kesto aika: 2 vuotta
Käyttövalmiin liuksen kesto aika: 6 tuntia.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

Miochol-E toimitetaan pakkauksissa, joissa on 1 tai 12 läpipainopakkausta sekä 1 tai 12 steriilisuodatinta. Pakkaukset on steriloitu etyleenioksidilla.

- Yhdessä läpipainopakkausessa on:
 - jauhetta sisältävä, kirkasta, väritöntä tyyppin I lasia oleva injektiopullo, jossa kumisuljin muovisuojuksen alla.
 - liuotinta sisältävä, kirkasta, väritöntä tyyppin I lasia oleva ampulli, jossa yksipisteinen katkaisukohta (OPC, One Point Cut).

Yksi 5 m steriilisuodatin (CE 0123).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Varoitus: Älä käytä sellaista lääkepakkausta, josta läpipainopakkaus tai irrotettava takaosa on vahingoittunut tai rikki. Saa avata vain aseptisissä olosuhteissa.

Käyttöohjeet Miochol-E:n käyttövalmiiksi saattamiseksi

1. Tarkasta avaamaton läpipainopakkaus, että se on ehjä. Avaa läpipainopakkaus.
2. Siirrä ampulli, injektiopullo ja steriilisuodatin aseptisesti steriilille alueelle. Aseptisten olosuhteiden tulee säilyä koko liuksen valmistamisen ajan.
3. Kiinnitä aseptisesti steriili 18-20 G teräväpäinen neula steriilin kertakäyttöruiskun luerkärkeen kiertoliikkeellä varmistuen, että se on kunnolla kiinni.
4. Katkaise liuotinta sisältävä ampulli. OPC-tyyppinen (One Point Cut) ampulli pitää avata seuraavasti: Pidä kiinni ampullin alaosa peukalo värpistettä kohti. Tartu ampullin kärkeen toisella kädellä, aseta peukalo värpisteen päälle ja paina taaksepäin niin, että ampulli katkeaa uraa pitkin pisteen kohdalta.
5. Poista neulansuojus ja vedä liuotin ampullista ruiskuun. Heitä ampulli pois.
6. Poista injektiopullon tulpan muovisuojus ja heitä se pois.
7. Pistä neula keskelle injektiopullon tulppaa.
8. Vie liuos ruiskusta injektiopulloon.
9. Ravista kevyesti niin, että lääke liukenee.
10. Vedä hitaasti liuos injektiopullosta neulan läpi ruiskuun.
11. Heitä neula pois.
12. Avaa aseptisesti steriilisuodattimen pussi.
13. Kiinnitä aseptisesti steriilisuodatin ruiskun luerkärkeen kiertoliikkeellä varmistuen, että se on kunnolla kiinni.
14. Kiinnitä aseptisesti steriili tylppäpäinen huuhtelukanyyli suodattimen luerkärjen urososaan ennen silmänsisäistä huuhtelua.
15. Hävitä sopivalla tavalla käytön jälkeen. Steriilisuodatinta ei saa käyttää uudelleen.

Liuos pitää valmistaa juuri ennen käyttöä, koska asetyylikoliinin vesiliuokset eivät säily. Vain kirkasta ja väritöntä liuosta tulee käyttää. Mahdollinen ylijäänyt asetyylikoliinihydrokloridiliuos hävitetään säilyvyssyistä viimeistään 6 tunnin kuluttua.

Miochol-E:tä ei saa steriloida uudelleen. Sterilisuodatinta suositellaan käytettäväksi vain Miochol-E:n kanssa. Aspirointia suodattimen läpi ei suositella. Jos sitä on kuitenkin käytetty, hävitetään kanyyyli ja sterilisuodatin, ettei liuosten uudelleen kontaminoitumista tapahtuisi injektion aikana. Älä aspiroi ja injisoi saman suodattimen läpi.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Dr. Gerhard Mann Chem. – pharm. Fabrik GmbH
Brunsbutteler Damm 165 – 173
13581 Berlin
Germany

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

1680

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

9.6.1965 / 17.9.1999/17.8.2004

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

07.02.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Miochol-E 10 mg/ml pulver och vätska till instillationsvätska, lösning för intraokulär användning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Pulver i injektionsflaska: Acetylkolin klorid 20 mg
Färdigberedd lösning: Acetylkolin klorid 10 mg/ml (20 mg/2 ml)
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till instillationsvätska, lösning för intraokulär användning.
Miochol-E levereras i ett blister som innehåller en injektionsflaska och en ampull; injektionsflaskan innehåller 20 mg acetylkolin klorid; ampullen innehåller 2 ml vätska.

Den färdiga beredningen är en klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

För att framkalla snabb mios vid kataraktoperationer.

Endast för sjukhusbruk.

4.2 Dosering och administreringsätt

Vuxna och äldre

I de flesta fall ger 0,5–2 ml tillräcklig mios.

Sprutan som innehåller den färdiga lösningen sätts ihop med en spolkanyl som är lämpad för intraokulär sköljning.

Miochol-E-lösningen instilleras i främre ögonkammaren före eller efter att en eller flera suturer har satts. Instillationen ska ske varsamt, parallellt med iris yta och tangentiellt mot pupillkanten.

Om det inte finns några mekaniska hinder börjar pupillen dra ihop sig inom några sekunder, och iris periferi dras bort från den främre kammarvinkeln. Eventuella anatomiska hinder för mios, såsom främre eller bakre synekier, måste lossas för att läkemedlet ska kunna ha avsedd effekt.

Lösningen ska beredas omedelbart före användning, eftersom vattenlösningar av acetylkolin är instabila.

Barn

Effekt och säkerhet hos barn har inte fastställts.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

4.4 Varningar och försiktighet

Vid kataraktoperationer ska Miochol-E användas först när den intraokulära linsen satts på plats.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga kända.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet

Reproduktionsstudier på djur saknas för Miochol-E. Det är okänt huruvida Miochol-E kan orsaka fosterskador vid administrering till gravida kvinnor eller om det kan påverka reproduktionsförmågan. Miochol-E ska ges till gravida kvinnor endast om det är absolut nödvändigt.

Amning

Det är okänt om Miochol-E utsöndras i bröstmjolk. Eftersom många läkemedel utsöndras i bröstmjolk ska tillförsel av Miochol-E till ammande kvinnor ske med försiktighet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$):

Hjärtat:	Bradykardi
Ögon:	Kornealödem, grumling av kornea samt korneal dekompensation
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:	Dyspné
Blodkärl:	Hypotension
Allmänna symtom:	Svettning, rodnad

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

Den systemiska toxiciteten av acetylkolin är ringa, eftersom ämnet snabbt bryts ner. Symtomen på överdosering beror sannolikt på systemisk absorption (se avsnitt 4.8).

I händelse av överdosering ska atropinsulfat (0,5–1 mg) ges intramuskulärt eller intravenöst och bör därför vara lättillgängligt. Adrenalin (0,1–1 mg) är också viktigt med tanke på allvarliga kardiovaskulära eller bronksammandragande reaktioner.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp, ATC-kod: Parasympatomimetika, S01EB09

Acetylkolin är ett neurohormon som är naturligt förekommande i människokroppen och som medierar överföring av nervimpulser i alla kolinerga synapser som involverar somatiska och autonoma nerver. Efter frisättning från nervändarna inaktiveras acetylkolin snabbt av enzymet acetylkolinesteras genom hydrolys till ättiksyra och kolin.

Tätheten av okulära parasympatiska receptorer av muskarintyp är hög. De är lokaliserade:

- *på pupillsfinkternivå; kontraktion här ger upphov till mios.*
- *på ciliarmuskelnivå; kontraktion här möjliggör ackommodation och underlättar flödet av kammarvatten genom att öppna trabekelverket. Dessutom kan acetylkolin ha en hämmande inverkan på sekretionen av kammarvatten. De båda sistnämnda faktorerna leder till en minskning av det intraokulära trycket.*
- *på tårkörtelnivå; excitation här ger upphov till tårflöde.*

Direkt tillförsel av acetylkolin till iris orsakar snabb och kortvarig mios. Topikal okulär instillation av acetylkolin till ett intakt öga ger ingen märkbar reaktion, eftersom kolinesteras bryter ner molekylerna snabbare än den kan penetrera kornea.

Det har rapporterats att administrering av acetylkolin under kataraktextraktion förebygger en tidig postoperativ intraokulär tryckstegring.

En klinisk studie visade att effekten av acetylkolin varade i 5–10 minuter efter en injektion.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

På grund av att acetylkolin snabbt hydrolyseras till ättiksyra och kolin av kolinesteras finns inga data från farmakokinetiska studier att tillgå.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Acetylkolin är en endogen förening som vid rekommenderade doser och rekommenderad administrering inte har några mutagena, karcinogena eller teratogena effekter.

Hos katter sågs inga irreversibla toxiska effekter av Miochol-E efter en intraokulär dos om 0,5 ml/öga.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

I injektionsflaskan: Mannitol.

I ampullen: Natriumacetat trihydrat, magnesiumkloridhexahydrat, kaliumklorid, kalciumkloriddihydrat och vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Inga kända.

Sterila sprutfilter rekommenderas endast för användning med Miochol-E.

6.3 Hållbarhet

Hållbarhet för öppnad injektionsflaska: 2 år

Hållbarhet för bruksfärdig lösning: 6 timmar

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Miochol-E levereras i förpackningar innehållande 1 eller 12 blister samt 1 eller 12 sterila sprutfilter. Förpackningarna har steriliserats med etenoxid.

- Ett blister innehåller:
 - injektionsflaska med pulver: klar, färglös injektionsflaska av typ I-glas med gummipropp och plastlock.
 - ampull med vätska: klar, färglös ampull av typ I-glas. Ampullen är av OPC-typ (One Point Cut).
- Ett 5 µm sterilt sprutfilter (CE 0123).

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Varning: Använd inte läkemedel från läkemedelsförpackningar där blistret eller den avrivbara baksidan har skadats eller gått sönder. Får öppnas endast under aseptiska förhållanden.

Anvisningar för beredning av Miochol-E

1. Inspektera det öppnade blistret för att säkerställa att det är intakt. Öppna blistret.
2. Flytta ampull, injektionsflaska och sprutfilter aseptiskt till en steril yta. Upprätthåll aseptiska förhållanden under beredning av lösningen.
3. Fäst med aseptisk teknik en steril tvärslipad kanyl, 18–20 G, på luerfattningen till en steril engångsspruta med en vridande rörelse för att säkerställa att den sitter ordentligt fast.
4. Bryt ampullen som innehåller vätskan. En ampull av OPC-typ (One Point Cut) måste öppnas enligt följande: Håll den nedre delen av ampullen med tummen i riktning mot den färgade pricken. Grip om ampullens topp med andra handen, sätt tummen på den färgade pricken och tryck bakåt så att ampullen bryts längs skåran under pricken.
5. Ta av nålskyddet och dra upp vätskan från ampullen i sprutan. Kassera ampullen.
6. Ta bort och kassera plastlocket på injektionsflaskan.
7. Stick in kanylen i mitten av injektionsflaskans propp.
8. Överför vätskan från sprutan till injektionsflaskan.
9. Skaka lätt så att läkemedlet löses upp.
10. Dra långsamt upp lösningen från injektionsflaskan genom kanylen till sprutan.
11. Kassera kanylen.
12. Öppna påsen med sterilt sprutfilter aseptiskt.
13. Fäst med aseptisk teknik det sterila sprutfiltret på sprutans luerfattning med en vridande rörelse för att säkerställa att den sitter ordentligt fast.
14. Fäst med aseptisk teknik en steril spolkanyl med trubbig spets på hanen på filtrets luerfattning före den intraokulära spolningen.
15. Kassera på lämpligt sätt efter användning. Sprutfiltret får inte återanvändas.

Lösningen måste beredas precis före användning, eftersom vattenlösningar av acetylkolin är instabila. Endast lösning som är klar och färglös får användas. Eventuell överbliven acetylkolinhydroklorid-lösning ska av stabilitetsskäl kasseras efter maximalt 6 timmar.

Micohol-E får inte resteriliseras. Sterilt sprutfilter rekommenderas endast för användning med Micohol-E. Aspiration genom filtret rekommenderas inte. Om aspiration ändå har skett ska kanyl och filter kasseras för att förhindra rekontaminering av vätskor under injektionen. Undvik att aspirera och injicera genom samma filter.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Dr. Gerhard Mann Chem. – pharm. Fabrik GmbH
Brunsbütteler Damm 165-173
13581 Berlin
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

1680

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

9.6.1965/17.9.1999/17.8.2004

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

7.02.2022