

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

MYDRANE 0,2 mg/ml + 3,1 mg/ml + 10 mg/ml ενέσιμο διάλυμα.

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

1 ml ενέσιμου διαλύματος περιέχει 0,2 mg τροπικαμίδης, 3,1 mg υδροχλωρικής φαινυλεφρίνης και 10 mg υδροχλωρικής λιδοκαΐνης.

Μία δόση των 0,2 ml διαλύματος περιέχει 0,04 mg τροπικαμίδης, 0,62 mg υδροχλωρικής φαινυλεφρίνης και 2 mg υδροχλωρικής λιδοκαΐνης.

Έκδοχο με γνωστή δράση: νάτριο (0,59 mg ανά δόση, βλ. παράγραφο 4.4).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα.

Διαυγές και ελαφρώς καφετί-κίτρινο διάλυμα πρακτικά ελεύθερο ορατών σωματιδίων.

pH: 6,9 – 7,5

Ωσμωτικότητα: 290 – 350 mosmol/kg

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το MYDRANE ενδείκνυται στη χειρουργική επέμβαση καταρράκτη για την πρόκληση μυδρίασης και ενδοφθάλμιας αναισθησίας κατά τη διάρκεια της χειρουργικής διαδικασίας.

Το MYDRANE ενδείκνυται μόνο σε ενήλικες.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Χορήγηση ενδοθαλαμική στον οφθαλμό. Μία φύσιγγα για χρήση σε έναν οφθαλμό.

Το MYDRANE πρέπει να χορηγείται από χειρουργό οφθαλμίατρο.

#### Δοσολογία

Το MYDRANE πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε ασθενείς οι οποίοι έχουν ήδη εκδηλώσει, κατά την προ-εγχειρητική αξιολόγηση, ικανοποιητική διαστολή της κόρης με τοπική θεραπεία με μυδριατικά.

#### *Ενήλικες:*

Ενίετε αργά, μέσω της ενδοθαλαμικής οδού, 0,2 ml MYDRANE σε μία μόνο ένεση, κατά την έναρξη της χειρουργικής διαδικασίας.

#### Ειδικός πληθυσμός

##### *Ηλικιωμένοι:*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός:*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του MYDRANE σε παιδιά ηλικίας 0 έως 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί.

#### *Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία:*

Λαμβάνοντας υπόψη τη χαμηλή δόση και την πολύ χαμηλή συστηματική έκθεση (βλ. παράγραφο 5.2), δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία:*

Λαμβάνοντας υπόψη τη χαμηλή δόση και την πολύ χαμηλή συστηματική έκθεση (βλ. παράγραφο 5.2), δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

#### Τρόπος χορήγησης

Χορήγηση ενδοθαλαμική στον οφθαλμό.

Πρέπει να ακολουθηθεί η παρακάτω διαδικασία:

1. Πέντε λεπτά πριν την εκτέλεση της προεγχειρητικής αντισηπτικής διαδικασίας και την πρώτη τομή, μία έως δύο σταγόνες αναισθητικού υπό τη μορφή οφθαλμικών σταγόνων πρέπει να ενσταλαχτούν στον οφθαλμό.
2. Στην αρχή της χειρουργικής επέμβασης, 0,2 ml MYDRANE ενίεται αργά σε μία μόνο ένεση από έναν χειρουργό οφθαλμίατρο, μέσω της ενδοθαλαμικής οδού, μέσω της πλευρικής θύρας ή της κύριας θύρας.

Για οδηγίες σχετικά με το χειρισμό του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλέπε παράγραφο 6.6.

#### **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες (τροπικαμίδη, υδροχλωρική φαινυλεφρίνη και υδροχλωρική λιδοκαΐνη) ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Γνωστή υπερευαισθησία στα αναισθητικά τύπου αμιδίου.
- Γνωστή υπερευαισθησία στα παράγωγα ατροπίνης.

#### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

##### Ειδικές προειδοποιήσεις:

Η συνιστώμενη δόση είναι 0,2 ml MYDRANE. Δεν πρέπει να ενίεται επιπρόσθετη δόση καθώς δεν έχει αποδειχθεί σημαντικό πρόσθετο όφελος και καθώς παρατηρήθηκε αύξηση της απώλειας των ενδοθηλιακών κυττάρων (βλ. επίσης παράγραφο 4.9).

Δεν έχει αναφερθεί τοξικότητα κερατοειδικού ενδοθηλίου στη συνιστώμενη δόση του MYDRANE. Ωστόσο, λόγω περιορισμένων δεδομένων, ο κίνδυνος αυτός δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με το MYDRANE σε:

- ινσουλινο-εξαρτώμενους ή μη ελεγχόμενους διαβητικούς ασθενείς,
- ασθενείς με νόσο του κερατοειδούς, ειδικά εκείνους με οποιαδήποτε συνυπάρχουσα διαταραχή ενδοθηλιακών κυττάρων,
- ασθενείς με ιστορικό ραγοειδίτιδας,
- ασθενείς με ανωμαλίες της κόρης ή με παρουσία οφθαλμικού τραυματισμού,
- ασθενείς με πολύ σκούρο χρώμα ίριδας
- χειρουργική επέμβαση καταρράκτη όταν συνδυάζεται με μεταμόσχευση κερατοειδούς.

Δεν υπάρχει εμπειρία σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης συνδρόμου χαλαρής ίριδας με το MYDRANE. Αυτοί οι ασθενείς πρέπει να επωφεληθούν από μια στρατηγική σταδιακής διαστολής της κόρης ξεκινώντας με τη χορήγηση οφθαλμικών μυδριατικών σταγόνων.

Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία κατά τη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης καταρράκτη με MYDRANE σε ασθενείς που λάμβαναν τοπικά μυδριατικά και για τους οποίους η στένωση της κόρης (ή ακόμη και μύση) συμβαίνει κατά τη διάρκεια της χειρουργικής διαδικασίας.

Το MYDRANE δεν συνιστάται να χρησιμοποιείται σε χειρουργική επέμβαση καταρράκτη όταν συνδυάζεται με εκτομή υαλώδους σώματος, λόγω των αγγειοσυσταλτικών επιδράσεων της φαινυλεφρίνης.

Το MYDRANE δεν συνιστάται σε άτομα με αβαθή πρόσθιο θάλαμο ή ιστορικό οξέος γλαυκώματος κλειστής γωνίας.

#### **Ειδικές προφυλάξεις κατά τη χρήση:**

Το MYDRANE αποδείχθηκε ότι παράγει μη ανιχνεύσιμες ή πολύ χαμηλές συστηματικές συγκεντρώσεις των δραστικών ουσιών (βλ. παράγραφο 5.2). Δεδομένου ότι οι συστηματικές επιδράσεις της φαινυλεφρίνης και της λιδοκαΐνης εξαρτώνται από τη δόση, είναι απίθανο οι επιδράσεις αυτές να συμβούν με το MYDRANE. Ωστόσο, καθώς ο κίνδυνος δεν μπορεί να αποκλειστεί, υπενθυμίζεται ότι:

- Η φαινυλεφρίνη έχει συμπαθομιμητική δραστηριότητα που θα μπορούσε να επηρεάσει τους ασθενείς σε περίπτωση υπέρτασης, καρδιακών διαταραχών, υπερθυρεοειδισμού, αρτηριοσκληρόνωσης ή διαταραχών του προστάτη και όλους τους ασθενείς που παρουσιάζουν αντένδειξη στη συστηματική χρήση των αγγειοσυσπαστικών αμινών.
- Η λιδοκαΐνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με επιληψία, μυασθένεια gravis, διαταραχές καρδιακής αγωγιμότητας, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, βραδυκαρδία, σοβαρή καταπληξία, επηρεασμένη αναπνευστική λειτουργία ή επηρεασμένη νεφρική λειτουργία με κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 10 ml/λεπτό.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά μονάδα δόσης, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με το MYDRANE.

Δεδομένου ότι η συστηματική έκθεση αναμένεται να είναι πολύ χαμηλή (βλ. παράγραφο 5.2), οι συστηματικές αλληλεπιδράσεις δεν είναι πιθανές.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### **Κύηση**

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της φαινυλεφρίνης και της τροπικαμίδης σε έγκυες γυναίκες. Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς σχετικά με τις επιδράσεις στην εγκυμοσύνη, την εμβρυονική/εμβρυϊκή ανάπτυξη, τον τοκετό και τη μεταγεννητική ανάπτυξη.

Αν και οι μελέτες σε ζώα δεν αποκάλυψαν ενδείξεις βλάβης στο έμβρυο, η λιδοκαΐνη διαπερνά τον πλακούντα και δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Παρότι αναμένεται αμελητέα συστηματική πρόσληψη, δεν μπορεί να αποκλειστεί μια χαμηλή συστηματική έκθεση.

Ως εκ τούτου, το MYDRANE δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

##### **Θηλασμός**

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με την έκκριση της φαινυλεφρίνης ή της τροπικαμίδης στο μητρικό γάλα. Ωστόσο, η φαινυλεφρίνη απορροφάται ελάχιστα από το στόμα, υποδηλώνοντας ότι η απορρόφηση από το βρέφος θα ήταν αμελητέα. Από την άλλη πλευρά, τα βρέφη μπορεί να είναι πολύ ευαίσθητα σε αντιχολινεργικά και συνεπώς, παρά την αναμενόμενη αμελητέα συστηματική έκθεση, η

τροπικαμίδη δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Μικρές ποσότητες λιδοκαΐνης εκκρίνονται στο μητρικό γάλα και υπάρχει πιθανότητα αλλεργικής αντίδρασης στο βρέφος.

Ως εκ τούτου, το MYDRANE δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

#### Γονιμότητα

Δεν υπάρχει καμία πληροφορία σχετικά με το εάν το MYDRANE μπορεί να επηρεάσει τη γονιμότητα σε άνδρες ή γυναίκες.

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το MYDRANE έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων, λόγω της μυδριατικής δράσης του. Κατά συνέπεια, μετά από χειρουργική επέμβαση καταρράκτη με μία ένεση MYDRANE, πρέπει να συνιστάται στον ασθενή να μην οδηγεί και/ή να χειρίζεται μηχανήματα ενόσω οι οπτικές διαταραχές επιμένουν.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν με το MYDRANE κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών (βλ. παράγραφο 5.1). Οι περισσότερες ήταν οφθαλμικές και ήπιες έως μέτριας έντασης.

##### *Περίληψη του προφίλ ασφάλειας:*

Ρήξη οπίσθιου περιφακίου και κυστοειδές οίδημα της ωχράς κηλίδας είναι γνωστές επιπλοκές που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια ή μετά από χειρουργική επέμβαση καταρράκτη. Μπορούν να εμφανιστούν όχι συχνά (λιγότερες από 1 περιπτώσεις ανά 100 ασθενείς).

##### *Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών:*

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατηγοριοποιούνται σύμφωνα με τη συχνότητα ως εξής: Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες, που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών, παρατίθενται σύμφωνα με την Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα στον παρακάτω πίνακα κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης:

<b>Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα</b>	<b>Συχνότητα εμφάνισης</b>	<b>Ανεπιθύμητη ενέργεια</b>
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>	όχι συχνές	Κεφαλαλγία
<i>Οφθαλμικές διαταραχές</i>	όχι συχνές	Κερατίτιδα, Κυστοειδές οίδημα της ωχράς κηλίδας, Ενδοφθάλμια πίεση αυξημένη, Ρήξη οπίσθιου περιφακίου, Υπεραιμία του οφθαλμού
<i>Αγγειακές διαταραχές</i>	όχι συχνές	Υπέρταση

##### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες:

## **Ελλάδα**

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων  
Μεσογείων 284  
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα  
Τηλ: + 30 21 32040380/337  
Φαξ: + 30 21 06549585  
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

## **Κύπρος**

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες  
Υπουργείο Υγείας  
CY-1475 Λευκωσία  
Φαξ: + 357 22608649  
Ιστότοπος: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs)

### **4.9 Υπερδοσολογία**

#### **Συστηματικές επιδράσεις**

Λόγω της εφάπαξ χορήγησης και της χαμηλής αναμενόμενης συστηματικής δόδου του MYDRANE, ο κίνδυνος συστηματικών επιδράσεων λόγω υπερδοσολογίας θεωρείται ελάχιστος.

Τα συμπτώματα υπερδοσολογίας από την οφθαλμική φαινυλεφρίνη είναι πιθανόν να είναι επιδράσεις που προκύπτουν από τη συστηματική απορρόφηση, συμπεριλαμβανομένων υπερβολικής κόπωσης, εφίδρωσης, ζάλης, αργού καρδιακού παλμού και κόματος.

Δεδομένου ότι η σοβαρή τοξική αντίδραση στη φαινυλεφρίνη είναι ταχείας έναρξης και μικρής διάρκειας, η θεραπεία είναι κυρίως υποστηρικτική. Συστήνεται η έγκαιρη ένεση ενός ταχέως δρώντος άλφα-αδρενεργικού παράγοντα αποκλεισμού όπως η φεντολαμίνη (δόση 2 έως 5 mg σε ενδοφλέβια χρήση).

Τα συμπτώματα υπερδοσολογίας από την οφθαλμική τροπικαμίδα περιλαμβάνουν κεφαλαλγία, γρήγορο καρδιακό παλμό, ξηροστομία και ξηροδερμία, ασυνήθιστη υπνηλία και έξαψη. Συστηματικές επιδράσεις από την τροπικαμίδα δεν αναμένονται. Σε περίπτωση που συμβεί υπερδοσολογία που προκαλεί τοπικές επιδράσεις, π.χ. παρατεταμένη μυδρίαση, πρέπει να εφαρμοστεί πιλοκαρπίνη ή 0,25 %w/v φυσοστιγμίνη.

Σε περίπτωση υπερβολικής απορρόφησης λιδοκαΐνης στο κυκλοφορικό σύστημα, τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν επιδράσεις στο ΚΝΣ (όπως σπασμούς, απώλεια αισθήσεων και ενδεχομένως αναπνευστική ανακοπή) και καρδιαγγειακές αντιδράσεις (όπως υπόταση, καταστολή του μυοκαρδίου, βραδυκαρδία και ενδεχομένως καρδιακή ανακοπή).

Η θεραπεία ενός ασθενούς που πάσχει από συστηματική τοξικότητα λιδοκαΐνης αποτελείται από τη διακοπή των σπασμών και την εξασφάλιση επαρκούς αερισμού με οξυγόνο, εάν είναι απαραίτητο με υποβοηθούμενο ή ελεγχόμενο αερισμό (αναπνοή).

#### **Τοπικές επιδράσεις**

Η υπερδοσολογία μπορεί να προκαλέσει απώλεια των ενδοθηλιακών κυττάρων (βλ. παράγραφο 4.4 και 5.1).

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: ΜΥΔΡΙΑΤΙΚΑ και ΚΥΚΛΟΠΛΗΓΙΚΑ, Συνδυασμοί τροπικαμίδης, κωδικός ATC: S01FA56.

Το MYDRANE είναι ένα διάλυμα για ενδοθαλαμική ένεση που συνδυάζει δύο συνθετικούς μυδριατικούς παράγοντες (τροπικαμίδη - αντιχολινεργικό, και φαινυλεφρίνη - άλφα συμπαθομιμητικό) και ένα τοπικό αναισθητικό (υδροχλωρική λιδοκαΐνη).

Μηχανισμός δράσης:

Η φαινυλεφρίνη είναι ένας άμεσης δράσης συμπαθομιμητικός παράγοντας. Προκαλεί μυδρίαση μέσω της διέγερσης των άλφα-αδρενεργικών υποδοχέων του διαστολέα της κόρης (η προκύπτουσα συστολή του διαστολέα της κόρης προκαλεί διαστολή της κόρης). Δεν υπάρχει σχεδόν καμία κυκλοπληγική επίδραση.

Η τροπικαμίδη είναι ένας παρασυμπαθητικολυτικός παράγοντας, που δρα μέσω της πρόσδεσης και του αποκλεισμού των M4 μουσκαρινικών υποδοχέων των οφθαλμικών μυών. Εμποδίζει το σφικτήρα μυ της ίριδας και τον μυ του ακτινωτού σώματος από την ανταπόκριση στη χολινεργική διέγερση, με αποτέλεσμα τη διαστολή της κόρης και την παράλυση του ακτινωτού μυός (κυκλοπληγία).

Η λιδοκαΐνη είναι ένα τοπικό αναισθητικό τύπου αμιδίου. Δρα αναστέλλοντας τη ροή των ιόντων που απαιτούνται για την πρόκληση και την αγωγή ώσεων, σταθεροποιώντας έτσι τη νευρωνική μεμβράνη.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις:

Αν και η τροπικαμίδη ως μονοθεραπεία προκαλεί μυδρίαση και κυκλοπληγία, πρόσθετη μυδρίαση προκύπτει εάν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα συμπαθομιμητικοί παράγοντες όπως η φαινυλεφρίνη. Τέτοιοι συνεργιστικοί συνδυασμοί συνταγογραφούνται συχνά προκειμένου να επιτευχθεί η μέγιστη διαστολή της κόρης για τη χειρουργική αφαίρεση καταρράκτη.

Ως μέσο όρο, το 95% της διαστολής που μετρήθηκε πριν από την ένεση ιξωδοελαστικού ελήφθη εντός 30 δευτερολέπτων μετά από εφάπαξ ενδοθαλαμική ένεση 200 µL MYDRANE κατά τη διάρκεια κλινικής μελέτης φάσης II. Τα μεγέθη κόρης που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών φάσης II και III παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα (ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εφάπαξ ενδοθαλαμική ένεση 200 µL MYDRANE):

	Μελέτη Φάσης II, n=24		Μελέτη Φάσης III, n=181	
	Εντός 30 δευτερολέπτων μετά την ένεση του Mydrane	Μετά την ένεση του Mydrane, και την επακόλουθη ένεση του ιξωδοελαστικού	Μετά την ένεση του Mydrane, και την επακόλουθη ένεση του ιξωδοελαστικού	Ακριβώς πριν την ένεση ενδοφθάλμιων φακών (IOL)
<b>Μέγεθος κόρης (mm)</b>				
<b>Μέση τιμή (SD)</b>	<b>6,7 (0,7)</b>	<b>7,7 (0,7)</b>	<b>7,8 (0,8)</b>	<b>7,9 (0,9)</b>
Διάμεση τιμή	6,7	7,7	7,8	7,9

Στη μελέτη φάσης III, μετά από εφάπαξ ένεση 200 µL MYDRANE και ένεση ιξωδοελαστικού (ακριβώς πριν την καψουλόρηξη), το μέγεθος της κόρης ήταν τουλάχιστον 7 mm για το 86,7% των ασθενών. Σε αυτές τις κλινικές μελέτες φάσης II και III, η μυδρίαση με MYDRANE αποδείχθηκε ότι είναι σταθερή μέχρι το τέλος της χειρουργικής επέμβασης.

Η επιστροφή στο κανονικό μέγεθος της κόρης είναι γνωστό ότι επιτυγχάνεται μετά από 5-7 ώρες.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια:

**Κλινική αποτελεσματικότητα:**

Οι μυδριατικές και αναισθητικές επιδράσεις του MYDRANE αξιολογήθηκαν σε μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ανοικτή μελέτη φάσης III σε σύγκριση με μια πρότυπη τοπική θεραπεία (φαινυλεφρίνη και τροπικαμίδη) σε 555 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση καταρράκτη με διάμετρο κόρης  $\geq 7$  mm μετά από τοπική εφαρμογή μυδριατικού. Οφθαλμικές σταγόνες τετρακαΐνης 1% ενσταλλάχθηκαν 5 λεπτά και 1 λεπτό πριν τη χειρουργική επέμβαση και στις δύο ομάδες.

Μυδρίαση:

Η μη κατωτερότητα του MYDRANE έναντι της Θεραπείας αναφοράς (οφθαλμικές σταγόνες τροπικαμίδης 0,5% και οφθαλμικές σταγόνες φαινυλεφρίνης 10%, εφαρμογή μίας σταγόνας από το καθένα που επαναλαμβάνεται 3 φορές πριν από μια χειρουργική επέμβαση) αποδείχθηκε για τα πρωταρχικά και συν-πρωταρχικά κριτήρια αποτελεσματικότητας στον Πληθυσμό mITT (βλέπε Πίνακα παρακάτω):

Πληθυσμός mITT	MYDRANE	Θεραπείας Αναφοράς	Διαφορά (%) μεταξύ των ομάδων (MYDRANE – Αναφορά) [95% CI]
<b>Πρωταρχικό κριτήριο αποτελεσματικότητας</b> Αριθμός (%) ανταποκρινόμενων* 95% CI	N=268 265 (98,9) [96,8 , 99,8]	N=281 266 (94,7) [91,3 , 97,0]	<b>4,2</b> [-4,2 , 12,6]
<b>Συν-πρωταρχικό κριτήριο αποτελεσματικότητας</b> Αριθμός (%) ανταποκρινόμενων ** 95% CI	N=250 246 (98,4) [96,0 , 99,6]	N=261 246 (94,3) [90,7 , 96,7]	<b>4,1</b> [-4,5 , 12,8]
* Ως ανταποκρινόμενος ορίστηκε ο ασθενής για τον οποίο η καψουλόρηξη διεξήχθη χωρίς τη χρήση οποιασδήποτε πρόσθετης θεραπείας με μυδριατικά ** Ως ανταποκρινόμενος ορίστηκε ο ασθενής για τον οποίο η καψουλόρηξη διεξήχθη χωρίς τη χρήση οποιασδήποτε πρόσθετης θεραπείας με μυδριατικά και για τον οποίο το μέγεθος της κόρης ακριβώς πριν την καψουλόρηξη ήταν $\geq 5,5$ mm.			

Κατά τη διάρκεια της μελέτης φάσης III, στην ομάδα του MYDRANE (N=268), 197 ασθενείς έλαβαν εφάπαξ ενδοθαλαμική ένεση 200  $\mu$ L και 71 έλαβαν επιπρόσθετη ενδοθαλαμική ένεση 100  $\mu$ L που δεν απέδειξε σημαντικό πρόσθετο όφελος και στους οποίους παρατηρήθηκε αύξηση της απώλειας των ενδοθηλιακών κυττάρων (βλ. επίσης παράγραφο 4.9).

Η ανάλυση των δεδομένων για τους ασθενείς με εφάπαξ ενδοθαλαμική ένεση 200  $\mu$ L, για τους οποίους η καψουλόρηξη διεξήχθη χωρίς τη χρήση οποιασδήποτε πρόσθετης θεραπείας με μυδριατικά και για τους οποίους το μέγεθος της κόρης ακριβώς πριν την καψουλόρηξη ήταν  $> 6$  mm, παρουσιάζεται στον παρακάτω πίνακα.

	MYDRANE 200- $\mu$ L	Θεραπείας Αναφοράς	Διαφορά (%) μεταξύ των ομάδων (MYDRANE 200- $\mu$ L - Αναφορά) [95% CI]
<b>N</b> Αριθμός (%) ασθενών χωρίς πρόσθετη θεραπεία με μυδριατικά και με το μέγεθος της κόρης ακριβώς πριν την καψουλόρηξη $> 6$ mm 95% CI	N=181 180 (99,4) [97,0 , 100,0]	N=261 246 (94,3) [90,7 , 96,7]	<b>5,2</b> [-4,3 , 14,6]



### *Αναισθησία:*

Πριν την ένεση των ενδοφθάλμιων φακών, η άνεση του ασθενούς ήταν στατιστικά σημαντικά καλύτερη με το MYDRANE ( $p=0,034$ ), και δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων σε άλλα χρονικά σημεία της χειρουργικής επέμβασης (πριν την ένεση ιξωδοελαστικού, την καψουλόρρηξη και την ένεση κεφουροξίμης).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Δεν είναι διαθέσιμα οφθαλμικά φαρμακοκινητικά δεδομένα για το MYDRANE.

Μετά από ενδοθαλαμική ένεση του MYDRANE σε 15 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση καταρράκτη, οι συγκεντρώσεις των δραστικών συστατικών που μετρήθηκαν στο πλάσμα 2, 12 και 30 λεπτά μετά την ένεση συγκρίθηκαν με μια πρότυπη τοπική θεραπεία (οφθαλμικές σταγόνες φαινυλεφρίνης 10% και οφθαλμικές σταγόνες τροπικαμίδης 0,5%). Όσον αφορά την τροπικαμίδα, όλοι οι ασθενείς στην ομάδα του MYDRANE ήταν κάτω από το όριο της ποσοτικοποίησης ( $< 0,1$  ng/mL), ενώ όλοι οι ασθενείς στην ομάδα Αναφοράς είχαν ένα επίπεδο πάνω από αυτό το όριο. Το επίπεδο της φαινυλεφρίνης (όριο ποσοτικοποίησης  $< 0,1$  ng/mL) δεν ήταν ανιχνεύσιμο σε όλους τους ασθενείς της ομάδας του MYDRANE με εξαίρεση 2 ασθενείς (μέγιστο 0,59 ng/mL) έναντι όλων των ασθενών της ομάδας Αναφοράς με επίπεδο πάνω από το όριο ποσοτικοποίησης (μέγιστο 1,42 ng/mL). Η συγκέντρωση της λιδοκαΐνης στο πλάσμα μετρήθηκε σε όλους τους ασθενείς που έλαβαν MYDRANE με υψηλότερη συγκέντρωση 1,45 ng/mL (πολύ κάτω από τις τιμές που προκαλούν ορισμένες συστηματικές επιδράσεις: μεταξύ 1.500 και 5.000 μg/mL).

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Σε κονίκλους, η οφθαλμική αντοχή μετά από εφάπαξ ενδοθαλαμική χορήγηση 200 μL MYDRANE με ή χωρίς έκπλυση (σχισμοειδής λυχνία, ερύθημα υδατοειδούς, πάχος του κερατοειδούς και κυτταρική πυκνότητα του ενδοθηλίου, ηλεκτροαμφιβληστροειδογραφία και ιστολογία) ήταν πολύ καλή στις επτά ημέρες μετά τη χορήγηση της δόσης.

Σημεία οφθαλμικής δυσανεξίας παρατηρήθηκαν μόνο για σκευάσματα με υψηλότερες συγκεντρώσεις των τριών δραστικών ουσιών (σε ή πάνω από 5 φορές τις συγκεντρώσεις στο MYDRANE). Η υψηλότερη συγκέντρωση που ελέγχθηκε (10 φορές) παρουσίασε αυξήσεις στο πάχος του κερατοειδούς και σοβαρές οφθαλμικές μεταβολές με αποτέλεσμα ένα ζώο να θανατωθεί την Ημέρα 3.

Η συστηματική τοξικότητα του σταθερού συνδυασμού φαινυλεφρίνης, τροπικαμίδης και λιδοκαΐνης δεν έχει διερευνηθεί.

Ωστόσο, εφόσον η οφθαλμολογική ασφάλεια των τριών επιμέρους ουσιών θεωρείται ότι έχει τεκμηριωθεί και το MYDRANE χορηγείται μόνο με εφάπαξ ενδοθαλαμική ένεση, δεν αναμένεται ιδιαίτερος κίνδυνος για το συνδυασμό.

Ομοίως, η φαρμακολογία ασφάλειας, η γονοτοξικότητα και η τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα των επιμέρους ουσιών ή του σταθερού συνδυασμού δεν έχουν αξιολογηθεί. Στους επίμυες, η χορήγηση φαινυλεφρίνης (12,5 mg/kg, s.c.) οδήγησε σε μειωμένη ροή αίματος στη μήτρα (μείωση κατά 86,8% σε περίπου 15 λεπτά), επιδεικνύοντας έτσι εμβρυοτοξικές και συν-τερατογόνες ιδιότητες. Για τη λιδοκαΐνη, δεν παρατηρήθηκαν τερατογόνες επιδράσεις σε μελέτες εμβρυονικής/εμβρυϊκής ανάπτυξης σε επίμυες και κονίκλους. Εμβρυοτοξικότητα και μείωση στη μεταγεννητική επιβίωση παρατηρήθηκαν μόνο σε δόσεις τοξικές για τη μητέρα. Η λιδοκαΐνη δεν ήταν επίσης γονοτοξική.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Νάτριο χλωριούχο

Δινάτριο φωσφορικό δωδεκαϋδρικό

Δινάτριο φωσφορικό διυδρικό  
Αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας  
Υδωρ για ενέσιμα

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν αναφέρθηκε ασυμβατότητα με τα περισσότερα προϊόντα που χρησιμοποιούνται συνήθως στη χειρουργική επέμβαση καταρράκτη στη βιβλιογραφία με τα δραστικά συστατικά, και κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών. Για τα συνήθη ιξωδοελαστικά, αυτό επιβεβαιώθηκε επίσης με δοκιμή φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης.

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

## **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Μία κυψέλη χαρτιού/PVC που περιέχει μία στείρα φύσιγγα από καφέ γυαλί (τύπου I) του 1 ml γεμισμένη με 0,6 ml ενέσιμου διαλύματος. Παρέχονται ξεχωριστά στείρες βελόνες φίλτρου των 5-micron συσκευασμένες σε μεμονωμένες κυψέλες.

Κουτί με 1, 20 και 100 στείρες φύσιγγες μαζί με αντίστοιχα 1, 20 και 100 στείρες βελόνες φίλτρου των 5-micron.

Τυποποιημένη συσκευασία μίας κυψέλης χαρτιού/PVC που περιέχει μία στείρα φύσιγγα από καφέ γυαλί (τύπου I) του 1 ml γεμισμένη με 0,6 ml ενέσιμου διαλύματος και μια στείρα βελόνα φίλτρου των 5-micron.

Κουτί των 1, 20 και 100 τυποποιημένων συσκευασιών (δηλαδή, κυψέλη που περιέχει μία στείρα φύσιγγα και μία στείρα βελόνα φίλτρου).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Για χρήση σε έναν οφθαλμό μόνο.

Να χρησιμοποιείται αμέσως μετά το πρώτο άνοιγμα της φύσιγγας.

Μόνο για την τυποποιημένη συσκευασία (δηλαδή, κυψέλη που περιέχει μια φύσιγγα και μια βελόνα): κολλήστε την ετικέτα τύπου σημαίας της κυψέλης στον φάκελο του ασθενούς.

Προειδοποίηση: Μην το χρησιμοποιείτε εάν η κυψέλη ή η αποσπώμενη επένδυση έχει φθαρεί ή σπάσει. Ανοίξτε μόνο υπό άσηπτες συνθήκες. Το περιεχόμενο της κυψέλης είναι εγγυημένα αποστειρωμένο.

Το διάλυμα πρέπει να ελέγχεται οπτικά και πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εάν είναι ένα διαυγές, ελαφρώς καφετί-κίτρινο και πρακτικά ελεύθερο ορατών σωματιδίων διάλυμα.

Το MYDRANE πρέπει να χορηγείται μέσω ενδοθαλαμικής ένεσης, από έναν χειρουργό οφθαλμίατρο στις συνιστώμενες άσηπτες συνθήκες της χειρουργικής επέμβασης καταρράκτη.

Για την προετοιμασία του προϊόντος για ενδοθαλαμική ένεση, παρακαλείσθε να ακολουθήσετε τις παρακάτω οδηγίες:

1. Ελέγξτε την κλειστή κυψέλη για να βεβαιωθείτε ότι είναι άθικτη. Ανοίξτε την κυψέλη κάτω από άσηπτες συνθήκες για την εγγύηση της στεριότητας του περιεχομένου.
2. Σπάστε και ανοίξτε τη στείρα φύσιγγα που περιέχει το φαρμακευτικό προϊόν. Η φύσιγγα OPC (One-Point-Cut, που ανοίγει χωρίς χάραξη) πρέπει να ανοιχτεί ως εξής: Κρατήστε το κάτω μέρος της φύσιγγας με τον αντίχειρα προς το έγχρωμο σημείο. Πιάστε την κορυφή της φύσιγγας με το άλλο χέρι, τοποθετώντας τον αντίχειρα στο έγχρωμο σημείο και πιέστε πίσω για να σπάσει στην υφιστάμενη τομή κάτω από το σημείο.
3. Συναρμολογήστε την 5-micron αποστειρωμένη βελόνα φίλτρου (παρέχεται) σε μια αποστειρωμένη σύριγγα. Αφαιρέστε το προστατευτικό κάλυμμα της 5-micron αποστειρωμένης βελόνας φίλτρου και αναρροφήστε τουλάχιστον 0,2 ml ενέσιμου διαλύματος από τη φύσιγγα μέσα στη σύριγγα.
4. Αποσυνδέστε τη βελόνα από τη σύριγγα και συναρμολογήστε τη σύριγγα με μια κατάλληλη κάνουλα πρόσθιου θαλάμου.
5. Προσεκτικά απομακρύνετε τον αέρα από τη σύριγγα. Ρυθμίστε σε 0,2 ml. Η σύριγγα είναι έτοιμη για ένεση.
6. Ενίετε αργά τον όγκο της σύριγγας των 0,2 ml στον πρόσθιο θάλαμο του οφθαλμού, ως μία ένεση μόνο, μέσω της πλευρικής θύρας ή της κύριας θύρας.
7. Μετά τη χρήση, απορρίψτε κατάλληλα το υπόλοιπο διάλυμα. Μην το κρατήσετε για μεταγενέστερη χρήση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. Απορρίψτε τις χρησιμοποιημένες βελόνες σε ένα δοχείο αιχμηρών αντικειμένων

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Ελλάδα: 36484/27-4-2016  
Κύπρος: 22523

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ελλάδα: Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 27 Απριλίου 2016  
Κύπρος: Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 26 Απριλίου 2017

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**