

Tropicamida, Fenilefrina y lidocaína intracameral

(midriasis y anestesia intraocular en cirugía de cataratas)

Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Carmen y Severo Ochoa

Noviembre de 2018

1. IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: tropicamida, fenilefrina y lidocaína intracameral.

Indicación clínica solicitada: en cirugía de cataratas para conseguir midriasis y anestesia intraocular durante el procedimiento quirúrgico.

Tipo de informe: Original.

Autor/Revisor: Miguel Al Kassam Martínez – Álvaro Fernández Ferreiro (Servicios de Farmacia Hospitalaria/Atención Primaria Área II).

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: no existe conflicto de intereses.

2. SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Justificación de la solicitud: Se realiza este informe a petición de la Subdirección de Organización de Servicios Sanitarios del SESPA.

3. AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: tropicamida, fenilefrina y lidocaína, ampolla 1 ml.

Grupo terapéutico: MIDRIÁTICOS y CICLOPLÉJICOS, combinaciones de tropicamida. Código ATC: S01FA56.

Vía de administración: intracameral.

Tipo de dispensación: Hospitalaria.

| Tabla 1: Presentaciones y precio | | | |
|----------------------------------|---------------------------|---------|------------------------------|
| Forma farmacéutica y dosis | Nº de unidades por envase | Código | Coste por unidad PVL sin IVA |
| Fydrane® 0,2/3,1/10 mg/ml amp | 20 | 7077510 | 7,5 € |

3.1 Posología y forma de administración:

Adultos:

Inyectar lentamente, por vía intracameral, 0,2 ml de FYDRANE mediante una única inyección, al inicio del procedimiento quirúrgico.

Forma de administración:

1. Cinco minutos antes de llevar a cabo el procedimiento de desinfección preoperatoria y la primera incisión, debe instilarse en el ojo una o dos gotas de colirio anestésico.

2. Al inicio de la cirugía, el cirujano oftalmólogo debe inyectar lentamente 0,2 ml de FYDRANE mediante una única inyección por vía intracameral, a través del puerto lateral o el puerto principal.

3.2 Características comparadas con otras alternativas similares

A continuación se muestran las alternativas disponibles en el Hospital para la misma indicación (Tabla 2).

| Tabla 2: Presentaciones de tropicamida y fenilefrina disponibles en el hospital | | |
|---|---------------------|---------------------|
| | TROPICAMIDA colirio | FENILEFRINA colirio |
| Concentración | 10 mg/ml – 5 ml | 100 mg/ml -10 ml |
| Precio (PVL sin IVA) | 2,15 € | 2,15 € |

4. ACCIÓN FARMACOLÓGICA Y FARMACOCINÉTICA¹

Propiedades farmacológicas:

La fenilefrina es un agente simpaticomimético de acción directa, que causa midriasis mediante la estimulación de los receptores alfa-adrenérgicos del músculo dilatador de la pupila (la contracción resultante del músculo dilatador de la pupila causa la dilatación de la misma). Prácticamente no hay efecto ciclopléjico.

La tropicamida es un agente parasimpaticolítico, que actúa uniéndose y bloqueando los receptores muscarínicos M4 de los músculos oculares. Evita que el músculo esfínter del iris y el músculo del cuerpo ciliar respondan a la estimulación colinérgica, causando la dilatación de la pupila y la parálisis del músculo ciliar (cicloplejía).

La lidocaína es un anestésico local de tipo amida. Actúa mediante la inhibición de los reflujos iónicos necesarios para el inicio y la conducción de los impulsos, estabilizando así la membrana neuronal.

Aunque en monoterapia la tropicamida causa tanto midriasis como cicloplejía, si se utilizan al mismo tiempo agentes simpaticomiméticos, como la fenilefrina, se produce una midriasis adicional. Estas combinaciones sinérgicas se prescriben con frecuencia para lograr una dilatación máxima de la pupila para la extracción de cataratas.

En promedio, el 95 % de la dilatación medida antes de la inyección de viscoelástico se obtuvo al cabo de 30 segundos tras una única inyección intracameral de 200 µl de FYDRANE durante el estudio clínico de fase II. En la tabla siguiente se presentan los tamaños de pupila observados durante los ensayos clínicos de fase II y III (pacientes que recibieron una única inyección intracameral de 200 µl de FYDRANE)²:

| | Estudio de fase II, n = 24 | | Estudio de fase III, n = 181 | |
|---------------------------------|--|---|---|---|
| | 30 segundos después de la inyección de FYDRANE | Tras la inyección de FYDRANE, y la posterior inyección de viscoelástico | Tras la inyección de FYDRANE, y la posterior inyección de viscoelástico | Justo antes de la inyección de la lente intraocular (LIO) |
| Tamaño de la pupila (mm) | 6,7 (0,7) | 7,7 (0,7) | 7,8 (0,8) | 7,9 (0,9) |
| Media (DE) | 6,7 | 7,7 | 7,8 | 7,9 |
| Mediana | | | | |

En el estudio de fase III, tras una única inyección de 200 µl de FYDRANE y la inyección de viscoelástico (justo antes de la capsulorrexis), el tamaño de la pupila era de al menos 7 mm en el 86,7% de los pacientes. En estos estudios clínicos de fase II y III, se demostró que la midriasis con FYDRANE es estable hasta el final de la cirugía.

El tamaño normal de la pupila se recupera al cabo de 5-7 horas.

Propiedades farmacocinéticas:

No existen datos farmacocinéticos oculares para FYDRANE.

Tras la inyección intracameral de FYDRANE en 15 pacientes sometidos a cirugía de cataratas, los niveles plasmáticos de los principios activos analizados a los 2, 12 y 30 minutos de la inyección se compararon con un tratamiento tópico estándar (colirio de fenilefrina al 10 % y colirio de tropicamida al 0,5 %). Con respecto a la tropicamida, todos los pacientes del grupo de FYDRANE se encontraron por debajo del límite de cuantificación (< 0,1 ng/ml) mientras que todos los pacientes del grupo de referencia presentaron un nivel por encima de dicho límite. El nivel de fenilefrina (límite de cuantificación < 0,1 ng/ml) no fue detectable en ningún paciente del grupo de FYDRANE salvo en el caso de 2 pacientes (máximo de 0,59 ng/ml), frente a todos los pacientes del grupo de referencia, que presentaron un nivel por encima del límite de cuantificación (máximo de 1,42 ng/ml). Se midió el nivel plasmático de lidocaína en todos los pacientes tratados con FYDRANE, y la concentración más elevada correspondió a 1,45 ng/ml (bastante por debajo de los valores que causan algunos efectos sistémicos: entre 1.500 y 5.000 µg/ml).

5. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

Los efectos midriáticos y anestésicos de FYDRANE se evaluaron en un estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado y de diseño abierto en comparación con un tratamiento tópico estándar (fenilefrina y tropicamida) en 555 pacientes sometidos a cirugía de cataratas con un diámetro pupilar ≥ 7 mm tras la aplicación de los midriáticos tópicos³. En ambos grupos se instiló un colirio de tetracaína al 1% 5 minutos y 1 minuto antes de la cirugía (figura 1).

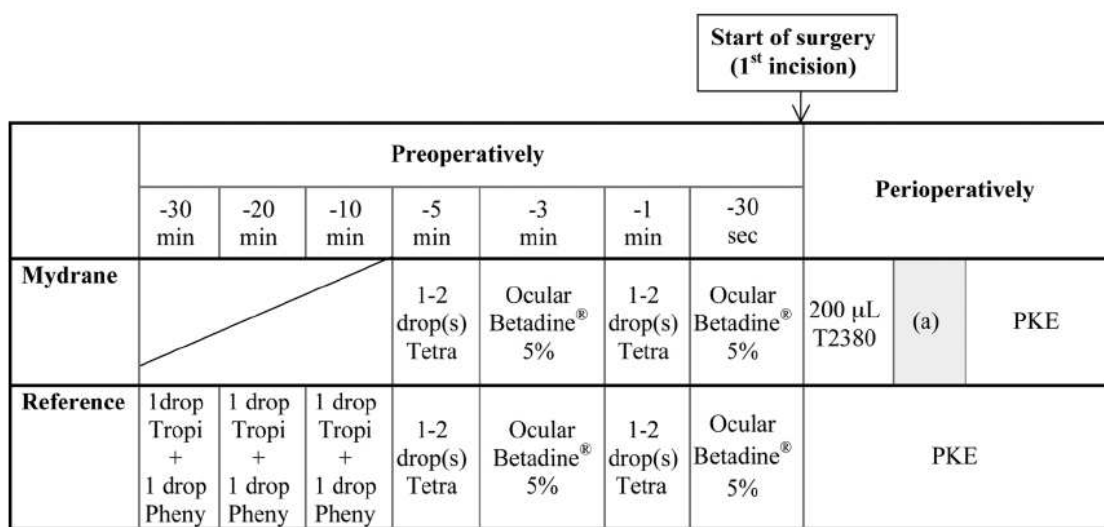


Figura 1. Protocolo pre y perioperatorio de administración de Fydrane y del régimen tópico estándar.

Criterio principal de eficacia: capsulorrexis llevada a cabo sin necesidad de ningún tratamiento midriático adicional.

Criterio secundario de eficacia: comodidad de la anestesia, notificada por los pacientes en cada fase de la cirugía (T1-T5).

Midriasis:

Se demostró la no inferioridad de FYDRANE frente al tratamiento de referencia (colirio de tropicamida al 0,5 % y colirio de fenilefrina al 10 %, aplicación de una gota de cada repetida 3 veces antes de la cirugía) para los criterios principal y coprincipal de eficacia en la población ITTm (ver la Tabla siguiente):

| Población ITTm | FYDRANE | Tratamiento de referencia | Diferencia (%) entre grupos (FYDRANE - Referencia) [IC del 95 %] |
|---|---------------|---------------------------|--|
| Criterio principal de eficacia | n = 268 | n = 281 | |
| Número (%) de respondedores* | 265 (98,9) | 266 (94,7) | 4,2 |
| IC del 95 % | [96,8 ; 99,8] | [91,3 ; 97,0] | [-4,2 ; 12,6] |
| Criterio coprincipal de eficacia | n = 250 | n = 261 | |
| Número (%) de respondedores** | 246 (98,4) | 246 (94,3) | 4,1 |
| IC del 95 % | [96,0 ; 99,6] | [90,7 ; 96,7] | [-4,5 ; 12,8] |

* Se definió como respondedores a aquellos pacientes en los que la capsulorrexis se llevó a cabo sin el uso de ningún tratamiento midriático adicional

** Se definió como respondedores a aquellos pacientes a aquellos en los que la capsulorrexis se llevó a cabo sin el uso de ningún tratamiento midriático adicional y en los que el tamaño de la pupila justo antes de la capsulorrexis era $\geq 5,5$ mm.

Durante el estudio de fase III, en el grupo de FYDRANE (n = 268), 197 pacientes recibieron una única inyección intracameral de 200 µl y 71 recibieron una inyección intracameral adicional de 100 µl, que no demostró un efecto acumulativo significativo y para la cual se observa un aumento en la pérdida de células endoteliales.

En la tabla siguiente se presenta el análisis de datos de los pacientes que recibieron una única inyección intracameral de 200 µl, en los que se efectuó la capsulorrexis sin el uso de ningún tratamiento midriático adicional y en los que el tamaño de la pupila justo antes de la capsulorrexis era > 6 mm.

| | 200 µl de FYDRANE | Tratamiento de referencia | Diferencia (%) entre grupos (200 µl de FYDRANE - referencia) [IC del 95 %] |
|---|-------------------|---------------------------|--|
| n | n = 181 | n = 261 | |
| Número (%) de pacientes sin tratamiento midriático adicional y tamaño de la pupila justo antes de la capsulorrexis > 6 mm | 180 (99,4) | 246 (94,3) | 5,2 |
| IC del 95 % | [97,0; 100,0] | [90,7; 96,7] | [-4,3; 14,6] |

Anestesia:

Antes de la inyección de la lente intraocular, el bienestar de los pacientes fue mejor de forma estadísticamente significativa con FYDRANE ($p = 0,034$), y no se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa entre grupos en los demás momentos de la cirugía (antes de la inyección de viscoelástico, la capsulorrexis y la inyección de cefuroxima).

Poblaciones especiales:

No hay experiencia clínica con FYDRANE en:

- pacientes con diabetes no controlada o insulino dependientes,
- pacientes con enfermedad corneal, especialmente aquellos con alguna alteración de las células endoteliales coexistente,
- pacientes con antecedentes de uveítis,
- pacientes con anomalías pupilares o que presentan un traumatismo ocular,
- pacientes con iris muy oscuro,
- cirugía de cataratas combinada con trasplante de córnea.

Comparaciones Indirectas publicadas:

Realizando una búsqueda en pubmed el día 30/10/2018 con las palabras claves: “fydrane, mydrane” se encuentran, además del ensayo clínico fase III, dos series de casos, una realizada prospectivamente en un hospital del Reino Unido⁴ donde comparan: el tamaño de la pupila intraoperatoria, la agudeza visual postoperatoria, el síndrome del iris flácido intraoperatorio (IFIS) y complicaciones, así como una encuesta de satisfacción postoperatoria, en 60 pacientes programados para cirugía de cataratas tratados con Fydrane. La comparación se realizó con una cohorte de 60 pacientes tratados con una pauta de dilatación estándar de tropicamida y fenilefrina. Los resultados muestran que no hubo diferencias significativas en cuanto a la necesidad de dilatación mecánica, IFIS y complicaciones intraoperatorias. Pese a la percepción positiva por parte de los pacientes con fydrane, los autores concluyen que en su centro no se puede recomendar una pauta estándar de dilatación con Fydrane ya que no la consideran coste-efectiva.

En la otra serie⁵, en el que participaron entre los investigadores, personal del laboratorio fabricante Thea, se buscaba estimar el impacto presupuestario anual usando Fydrane en comparación con la terapia estándar de dilatación a base de tropicamida al 0,5% y fenilefrina al 10% en pacientes operados de cataratas en el Reino Unido. Los investigadores concluyen que pese al mayor coste de adquisición de Fydrane, el impacto presupuestario en el hospital es neutro debido al ahorro en costes en cirugía, enfermería y en tratamiento midriático adicional.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

Se han notificado reacciones adversas con FYDRANE durante los ensayos clínicos. La mayor parte de estas fueron oculares y de intensidad leve o moderada.

Resumen del perfil de seguridad:

La ruptura de la cápsula posterior y el edema macular cistoide son complicaciones bien conocidas durante o después de la cirugía de cataratas. Pueden ocurrir de manera poco frecuente (menos de 1 caso por cada 100 pacientes).

Lista tabulada de reacciones adversas:

Las reacciones adversas se clasifican en función de la frecuencia del modo siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$);

Las reacciones adversas, registradas durante los ensayos clínicos, se presentan en la tabla siguiente según la clasificación System Organ Class (clasificación por órganos y sistemas) en orden de mayor a menor gravedad dentro de cada grupo de frecuencia:

| System Organ Class | Frecuencia | Reacción adversa |
|--|-----------------|--|
| <i>Trastornos del sistema nervioso</i> | poco frecuentes | Cefalea |
| <i>Trastornos oculares</i> | poco frecuentes | Queratitis, edema macular cistoide, aumento de la presión intraocular, ruptura de la cápsula posterior, hiperemia ocular |
| <i>Trastornos vasculares</i> | poco frecuentes | Hipertensión |

No se ha notificado toxicidad en el endotelio corneal con la dosis recomendada de FYDRANE; no obstante, no puede excluirse este riesgo debido a los pocos datos disponibles.

7. ÁREA ECONÓMICA

Ante la dificultad de estimar el número de pacientes en los que se utilizaría el medicamento frente a la alternativa disponible debido a los diferentes protocolos (dilatación en domicilio, en planta de hospitalización previo a la cirugía, etc...) empleados en cada hospital, se utiliza para el cálculo la estimación señalada en la solicitud de inclusión del medicamento (10% de los pacientes)

Teniendo en cuenta que la solicitud de inclusión de Fydrane contempla su utilización en los primeros pacientes de la sesión quirúrgica y aquellos que lleguen con retraso para evitar esperas, estimaremos un 10% del total de cataratas operadas.

| Nº aprox. cataratas (2017) | Nº pacientes previstos | Precio Unitario s/IVA | TOTAL/año |
|----------------------------|------------------------|-----------------------|--------------|
| 3000-4000 | 300-400 | 7,5 | 2.250-3.000€ |

8. CONCLUSIÓN

De acuerdo a la bibliografía consultada, la administración intracameral de Fydrane[®] es una alternativa al protocolo de gotas tópicas dilatadoras previas a la cirugía de catarata. No presenta más riesgos de complicaciones durante la cirugía y simplifica la preparación de la misma, y es valorado satisfactoriamente por el paciente. Sin embargo, aunque la eficacia y seguridad están contrastadas, su mayor coste parece que no justifica su uso de manera generalizada.

La solicitud de inclusión de este medicamento en el SESPA incluía su uso como coadyuvante en casos de iris flácido, pseudoexfoliación capsular y casos de mala dilatación. Los autores del ensayo clínico antes mencionado señalan que los datos del mismo no pueden ser extrapolados a este tipo de casos, por lo que no puede autorizarse su utilización en los mismos.

8.1 DECISIÓN

Propuesta de los autores del informe:

D-1. SE INCLUYE EN LA GFT con recomendaciones específicas.

Se autoriza su uso en la cirugía de cataratas para conseguir midriasis y anestesia intraocular durante el procedimiento quirúrgico:

- para los primeros pacientes de cada sesión de trabajo para los que se dispone de menos tiempo para conseguir una midriasis óptima para la cirugía.
- para los pacientes que lleguen con retraso, para evitar esperas.
- para aquellos pacientes en los que la administración de FYDRANE[®] evite el ingreso previo a la cirugía.

FYDRANE[®] no debe utilizarse, por carecer de la evidencia necesaria, en:

- pacientes con mala dilatación pupilar a pesar de la correcta aplicación de los colirios.
- pacientes con tratamiento que pueda producir síndrome de iris flácido intraoperatorio.
- pacientes con diabetes no controlada o insulino dependientes.
- pacientes con enfermedad corneal, especialmente aquellos con alguna alteración de las células endoteliales coexistente.
- pacientes con antecedentes de uveítis.
- pacientes con anomalías pupilares o que presentan un traumatismo ocular.
- pacientes con iris muy oscuro.
- cirugía de cataratas combinada con trasplante de córnea.
- pacientes con síndrome exfoliativo.

9. Referencias bibliográficas

1. Ficha Técnica Fydrane®. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [Internet]. [citado 02 de noviembre de 2018]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/80177/FT_80177.html
2. Chiambaretta F, Pleyer U, Behndig A, Pisella PJ, Mertens E, Limao A, Fasce F, Fernandez J, Benmoussa SE, Labetoulle M, Cochener B; Pupil dilation dynamics with an intracameral fixed combination of mydriatics and anesthetic during cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2018 Mar;44(3):341-347.
3. Labetoulle M, Findl O, Malecaze F, Alió J, Cochener B, Lobo C, Lazreg S, Hartani D, Colin J, Tassignon MJ, Behndig A: Evaluation of the efficacy and safety of a standardised intracameral combination of mydriatics and anaesthetics for cataract surgery. *Br J Ophthalmol.* 2016 Jul;100(7):976-985.
4. Davey K, Chang B, Purslow C, Clay E, Vataire AL: Budget impact model of Mydrane®, a new intracameral injectable used for intra-operative mydriasis, from a UK hospital perspective. *BMC Ophthalmol.* 2018 Apr 19;18(1):104.
5. Schulz CB, Goverdhan SV, Humphry RC. An evaluation of intracameral mydriasis for routine cataract surgery. *Br J Ophthalmol.* 2018 Jun;102(6):784-789.