

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Fenefrin 100 mg/ml picături oftalmice, soluție

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml picături oftalmice, soluție conține clorhidrat de fenilefrină 100 mg.

Excipient cu efect cunoscut: clorură de benzalconiu 0,1 mg/ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Picături oftalmice, soluție

Soluție limpede, incoloră sau slab gălbuie, practic lipsită de particule vizibile.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Dilatarea pupilei

Dilatarea dorită rapidă și pronunțată a pupilei

Profilaxie și tratament

Profilaxia uveitei, sau distrugerea sinechiei în uveită

Chirurgia oculară

Dilatarea pupilei înaintea chirurgiei intraoculare

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Adulți

Medicamentul este destinat administrării la adulți. O picătură (ca doză unică) este aplicată în sacul conjunctival, urmând a se obține o dilatare rapidă și pronunțată a pupilei.

În scop terapeutic, pentru a distruge sinechia, o picătură din medicament este instilată în sacul conjunctival al ochiului (sau a ambilor ochi) o dată pe zi.

Tratamentul nu trebuie să dureze mai mult de 5 zile; prelungirea tratamentului necesită supraveghere medicală.

Pentru dilatarea pupilei în timpul operației, medicamentul poate fi aplicat cu 30-60 de minute înainte de chirurgia intraoculară.

*Doze la pacienții vârstnici*

Când medicamentul este administrat persoanelor vârstnice este necesară precauție; acest medicament trebuie administrat numai în cazul în care posibilitatea folosirii altui medicament cu concentrație mai mică de fenilefrină a fost luată în considerare.

#### *Mod de administrare*

Pacientul își apleacă ușor capul pe spate, trage în jos pleoapa inferioară și instilează cu grijă o picătură în sacul conjunctival prin presarea flaconului. Este important să nu se atingă ochiul cu picurătorul.

După aplicare, flaconul trebuie închis din nou.

La fel ca la toate picăturile oftalmice, se recomandă presarea cu degetul a sacului lacrimal (colțul intern al ochiului) înainte de instilare pentru a reduce absorbția sistemică, și a elimina presiunea 2-3 minute după aplicarea picăturilor.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitatea la substanța activă sau sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Glaucomul cu unghi închis.

Rinita uscată.

Anevrismul vascular.

Sarcina și alăptarea.

Medicamentul este contraindicat pentru utilizare la copii și adolescenți.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

A fost observată creșterea semnificativă a tensiunii arteriale după instilarea dozelor recomandate de soluție oftalmică cu fenilefrină

Se recomandă precauție specială la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare, hipertensiune arterială, disfuncție cardiacă severă, aritmie cardiacă, hipertiroidie, afectări vasculare majore (de exemplu, ateroscleroză avansată, diabet zaharat insulino-dependent) dacă aceștia sunt tratați cu Fenefrin. De asemenea, se recomandă precauție la vârstnici. Este necesar a se avea în vedere utilizarea altui medicament cu concentrație mai mică de fenilefrină la acești pacienți.

Acest medicament conține clorură de benzalconiu. Clorura de benzalconiu poate cauza iritație oculară. A se evita contactul cu lentilele de contact moi. A se scoate lentilele de contact înainte de aplicare și a se aștepta timp de cel puțin 15 minute înainte de a le pune la loc. Este cunoscut faptul că benzalconiul provoacă modificarea culorii lentilelor de contact moi.

Absorbția crescută și intensificarea reacțiilor adverse sistemice sunt posibile în hiperemia conjunctivală și afectarea epiteliului cornean.

Aplicarea medicamentului în ochi după traumatism, intervenție chirurgicală, sau la pacienții cu lăcrimare scăzută (în timpul anesteziei) poate cauza absorbție suficientă a fenilefrinei și răspuns vasopresor sistemic.

Mioza de rebound a fost observată la vârstnici la o zi după aplicarea soluției oftalmice cu fenilefrină, și reinstilarea a cauzat reducerea midriazei. Datorită efectului puternic dilatator al medicamentului, pot apare tranzitoriu spoturi pigmentare flotante în umoarea apoasă. Acest fenomen apare la 30-45 de minute după aplicarea soluției oftalmice cu fenilefrină la persoanele vârstnice.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Efectele cardiovasculare ale fenilefrinei pot fi potențate de utilizarea în asociere inhibitori ai monoaminooxidazei, antidepressive triciclice, anumite anestezice, insulină, metildopa, atropină și beta-blocante (de exemplu propranolol).

Creșterea semnificativă a tensiunii arteriale poate apare după -administrarea de guanetidină sau rezerpină.

#### 4.6 Sarcina și alăptarea

În studiile la animale cu femele de șobolan gestante fenilefrina induce o scădere semnificativă dependentă de doză a fluxului sanguin uterin, o creștere a rezistenței periferice a vaselor uterine și creșterea contractilității musculaturii uterine. Aceste modificări au contribuit la tulburările de creștere fetală. Fenilefrina a crescut riscul apariției *situs inversus* la feteșii de șobolan (un asemenea efect nu a fost demonstrat până acum la oameni).

Fenilefrina potențează efectul teratogen al acetazolamiei la șobolani (dezvoltarea de malformații ale membrului). În testări *in vitro*, nu au fost demonstrate efecte mutagene.

Nu sunt disponibile studii obiective de evaluare asupra activității fenilefrinei în timpul sarcinii.

Nu se cunoaște dacă fenilefrina este secretată în laptele matern. Fenilefrina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii și alăptării.

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Fenilefrina determină midriază și interferă cu acomodarea. Vederea este neclară, există riscul vederii tulburi care durează chiar câteva ore. Pacientul trebuie să evite activitățile menționate câteva ore după instilarea medicamentului. Abilitatea acestuia de a reacționa rapid și rezonabil poate fi afectată.

#### 4.8 Reacții adverse

Medicamentul poate determina hiperemie reactivă ca urmare a efectului vasoconstrictor, senzație de arsură la nivelul sacului conjunctival, o creștere a tensiunii arteriale; poate apare cicloplegie persistentă pentru câteva ore. Pe lângă acestea, au apărut reacții presoare puternice acompaniate de palpitații, tahicardie și cefalee severă. Aceste efecte sistemice au fost observate în special la pacienții cu hiperemie conjunctivală și afectare a epitelului cornean sau conjunctival.

Utilizarea cronică poate determina hiperemie conjunctivală reactivă și îngroșarea corneei datorită difuziunii edematoase. Utilizarea cronică poate determina mioză la vârstnici (efect de rebound).

În cazuri izolate xeroză conjunctivală (keratinizare epitelială), închiderea canalului lacrimal și epifora instalate după utilizarea pe termen lung.

Fenilefrina poate agrava glaucomul cu unghi îngust, astfel, poate provoca atacul de glaucom. Dacă fenilefrina este utilizată în glaucom, trebuie adăugate medicamente care reduc presiunea intraoculară (de exemplu pilocarpina).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

#### 4.9 Supradozaj

##### Simptome:

Simptomele de supradozaj sunt următoarele: creșterea tensiunii arteriale, palpitații, cefalee, vărsături, anxietate, tremurături, inițial tahicardie, apoi glomus caroticum, posibilă bradicardie reflexă datorită stimulării. De asemenea, după administrarea oculară topică a preparatului, poate apare o creștere pronunțată a tensiunii arteriale (de exemplu după administrarea de doze crescute).

Doza orală toxică la copii este de 3 mg pe 1 kg de greutate corporală, la adulți este de 300 mg pe 1 kg de greutate corporală.

##### Măsuri:

După ingestia medicamentului, se administrează oral cărbune activat și se efectuează lavaj gastric.  
După supradozaj în sacul conjunctival, se recomandă spălarea imediată cu apă a sacului conjunctival.

Bradycardia reflexă este controlată cu atropină (dozele administrate la copii între 0.01-0.02 mg pe 1 kg de greutate corporală).

Fentolamina este administrată ca blocant al alfa-receptorilor periferici în creșterea severă a tensiunii arteriale.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: midriatice și cicloplegice, simpatomimetice, excl. medicamente antiglaucomatoase, codul ATC: S01FB01.

Fenilefrina ca și medicament oftalmic este utilizat topic la concentrații între 0.06-10,0%, și pentru inducerea vasoconstricției la concentrații între 0.1-0.25%.

Clorhidratul de fenilefrină aparține grupului de medicamente cunoscut ca alfa<sub>1</sub>-simpatomimetice cu efect pronunțat anticongestiv. Selectivitatea acțiunii sale pe receptorii alpha<sub>1</sub> este demonstrată într-un număr de rezultate experimentale. De exemplu, bunazosina alpha<sub>1</sub>-simpatolitica selectivă antagonizează vasoconstricția indusă de clorhidratul de fenilefrină în arterele oculare la iepure. Efectul midriatic al fenilefrinei rezidă în activarea receptorilor alpha<sub>1</sub> în mușchiul dilatator pupilar, receptorii alpha<sub>1</sub> sunt parțial responsabili de reducerea presiunii intraoculare după administrarea de concentrații crescute de clorhidrat de fenilefrină (2.5-10.0%).

Efectul vasoconstrictor în sine este atins, din contră, prin aplicarea fenilefrinei la concentrații mici ca decongestiv în hiperemia conjunctivală și a mucoasei nazale.

După instilarea soluției de fenilefrină 10%, se raportează în unele cazuri, odată cu instalarea midriazei și dezvoltarea cicloplegiei.

Totuși, unii autori susțin că soluția 10% induce midriază maximală în 20 de minute fără cicloplegie.

Efectul midriatic persistă timp de aproximativ 5 ore.

Urmărirea corelației dintre o doză (sau concentrație) și influența asupra acomodării (sau midriaza) a arătat potențarea dependentă de doză (sau dependentă de concentrație) a efectului la concentrații între 0.1-10.0%.

Concentrația de 0.125% în condiții normale nu afectează nici mărimea pupilei, nici presiunea intraoculară. Se pare că o creștere a presiunii intraoculare care a fost observată la pisică prin administrarea unor concentrații crescute de fenilefrină (>10%) se datorează mai degrabă drenajului scăzut al umorii apoase decât producerii sale crescute; pe de altă parte, nu a fost depistată nici o influență asupra acestor doi markeri la om.

### **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Farmacocinetica la administrarea topică în sacul conjunctival:

Un număr de experimente efectuate pe ochiul de pisică și *in vitro* au demonstrat că epiteliul cornean nu este doar cea mai importantă barieră (prevenind de asemenea penetrarea clorhidratului de fenilefrină), dar joacă un rol crucial în metabolizarea medicamentului.

După îndepărtarea epiteliului, viteza de penetrare a fenilefrinei și a metabolizilor săi crește de aproximativ 10 ori. Aceasta demonstrează faptul că fenilefrina are liposolubilitate scăzută și că sub pH-ul fiziologic prezintă proprietățile unei baze slabe.

Atunci când epiteliul este îndepărtat în studiile la animale, concentrația de fenilefrină în umoarea apoasă crește de un număr mare de ori (10 până la 30). Concentrațiile sale în corneea cresc de 3.5 ori.

Fenilefrina este parțial metabolizată în corneea.

Concentrația intraoculară de fenilefrină scade marcat datorită metabolizării dacă soluțiile cu concentrație mai mică de 0.1% sunt aplicate în sacul conjunctival.

Studiul farmacocineticii bazat pe măsurătorile efectului midriatic la oameni a demonstrat că fenilefedrina este eliminată rapid din camera anterioară a ochiului având un timp de înjumătățire de 1.3+/- 0.2 h după aplicarea soluției de 1%-5% în sacul conjunctival. Este stabilit faptul că fenilefedrina este un substrat pentru monoaminoxidază și că această enzimă este prezentă în cornee. Până în prezent, contribuția monoaminoxidazei în metabolizarea fenilefrinei la nivelul corneii, rămâne incertă.

#### *Farmacocinetica la administrarea sistemică:*

S-a observat o creștere detectabilă a tensiunii arteriale la adulți indusă la injectarea i.v. de 0.75 g de clorură de fenilefedrină, efectul maxim este observat la 1 minut după injectare. În următoarele 5 minute, tensiunea arterială sistolică și diastolică revin la valorile inițiale.

În limitele valorilor aproximativ identice (doar cu ușoară întârziere), concentrațiile sanguine și efectele cardiovasculare ale clorhidratului de fenilefrină variază după administrarea topică de 2 picături per 0.66mg de agent. Clorhidratul de fenilefrină este absorbit semnificativ după aplicarea topică de doze crescute.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

#### Toxicitatea acută după administrarea topică

După îndepărtarea de la nivelul epiteliului cornean a soluției de clorhidrat de fenilefrină de 2.5% și 10% aplicat în sacul conjunctival la iepure se induce alterarea citotoxică în endoteliul cornean și keratocite. A fost relevată îngroșarea corneei datorită edemului. Modificări analoage au fost descrise la pisică. Însă nu au fost observate modificări analoage după aplicarea de concentrații scăzute (0.125%). După administrarea topică de concentrații crescute de 2.5% clorhidrat de fenilefrină în sacul conjunctival la om, se poate produce o scădere (măsurabilă, dar tranzitorie) a presiunii parțiale a oxigenului în conjunctivă (datorate vasoconstricției); totuși, fluxul sanguin macular nu este alterat semnificativ chiar după aplicarea soluției de 10% atunci când este administrată pe calea lege artis recomandată.

#### Toxicitate subcronică și cronică

Rezultatele investigațiilor toxicității cronice în studiile la animale nu sunt disponibile.

#### Carcinogenitatea

Cercetarea potențialului tumorigenic al clorhidratului de fenilefrină la șoareci și șobolani cu vârsta mai mare de 2 ani nu a relevat activitate tumorigenă. Incidența crescută a hepatitei focale și prostatitei a fost relevată la șobolani, - rata acestor modificări s-a dovedit a fi dependentă de doză.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Edetat de sodiu dihidrat  
Clorură de benzalconiu  
Acid clorhidric  
Apă pentru preparate injectabile.

### **6.2 Incompatibilități**

Nu sunt cunoscute până în prezent.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Medicamentul ambalat pentru comercializare: A nu se păstra la frigider sau congela.

Medicamentul după prima deschidere a flaconului: A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu un flacon din PEJD, prevăzut cu picurător din PEJD și închis cu capac cu filet din PEÎD, de culoare albă; flaconul conține 5 ml picături oftalmice, soluție.

Cutie cu un flacon din PEJD, prevăzut cu picurător din PEJD și închis cu capac cu filet din PEÎD, de culoare albă; flaconul conține 10 ml picături oftalmice, soluție.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Unimed Pharma Ltd.  
Orieškova 11, 82105 Bratislava  
Republica Slovacă

### **8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

10725/2018/01-02

### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Aprilie 2018

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Aprilie 2018