1. Bezeichnung des Arzneimittels

Neosynephrin-POS 5 %, Augentropfen

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml Lösung enthält Phenylephrinhydrochlorid 50 mg/ml.

Enthält Benzalkoniumchlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Augentropfen

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Kurzfristige Pupillenerweiterung zur Untersuchung des Augenhintergrundes, besonders der Fundusperipherie, und nach Operationen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
1-2 mal täglich 1 Tropfen Neosynephrin-POS 5 % je Auge bei zurückgelegtem Kopf in den Bindehautsack des Auges eintropfen.
Eine unkontrollierte Daueranwendung ist zu vermeiden.

Eine Anwendung über mehr als 5 Tage darf nur unter ärztlicher Kontrolle erfolgen.

Bei älteren Patienten und Kindern, insbesondere Kleinkindern und Säuglingen, ist eine vorsichtige Anwendung geboten. Es ist zu prüfen, ob nicht eine geringere Konzentration ausreichend ist.

Bei Bindehauthyperämie und Epithelschädigung der Hornhaut ist eine verstärkte Resorption möglich.

Bei Hypertonikern sind sympathomimetisch wirkende Augentropfen nur unter sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abschätzung anzuwenden.

Bei chronischen Reizzuständen des Auges sollte stets ein Augenarzt konsultiert werden; eine unkontrollierte Daueranwendung sollte vermieden werden.

Art der Anwendung
Zur Anwendung am Auge.

Augentropfen sollen grundsätzlich so angewendet werden, dass ein Kontakt des Tropfers mit Auge oder Gesichtshaut vermieden wird.

4.3 Gegenanzeigen

Absolute Kontraindikation

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Rhinitis sicca.
- Glaukomformen, bei denen eine Erweiterung der Pupillen nachteilig sein kann, besonders bei Engwinkelglaukom. Neosynephrin-POS 5 % ist ohne ergänzende drucksenkende Arzneimittel beim Primärglaukom kontraindiziert.
- Schwangerschaft und Stillzeit

Relative Kontraindikation

- Hypertonie und Herzrhythmusstörungen.
- schwere Herz- und Gefäßveränderungen, z. B. Myokardinsuffizienz.

Bei Bindehauthyperämie und Epithelschädigung der Hornhaut ist eine verstärkte Resorption möglich und damit verstärkt mit Nebenwirkungen zu rechnen. Dies gilt auch für ältere Patienten und Kinder, insbesondere Kleinkinder und Säuglinge.

Hinweis:
Da das Risiko eines systemischen Effektes besteht, sollte Neosynephrin-POS 5 % bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen und anderen Herzkrankheiten, Hypertonie, Aneurysmen, fortgeschrittener Arteriosklerose sowie Hyperthyreose nur sehr vorsichtig angewendet werden.

Dies gilt auch für ältere Patienten und Kinder, insbesondere Kleinkinder und Säuglinge. Bei diesen Patienten ist zu prüfen, ob nicht eine geringere Konzentration ausreichend ist.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Grundsätzlich dürfen bei der vorliegenden Augenerkrankung keine Kontaktlinsen getragen werden. Wenn in Ausnahmefällen das Tragen von harten Kontaktlinsen gestattet ist, werden diese vor dem Eintropfen herausgenommen und frühestens 15 Minuten

nach dem Eintropfen wieder eingesetzt. Weiche Kontaktlinsen dürfen bei mit Benzalkoniumchlorid konservierten Augentropfen wie Neosynephrin- POS 5 % nicht getragen werden, weil Benzalkoniumchlorid zur Verfärbung weicher Kontaktlinsen führen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die kardiovaskulären Wirkungen von gleichzeitig verabreichten MAO-Hemmern, trizyklischen Antidepressiva, Anästhetika, sowie von Insulin, Atropin und Propranolol können verstärkt werden.

Bei antihypertensiver Therapie mit Guanethidin und Reserpin kann es zu einem deutlichen Blutdruckanstieg kommen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Es liegen keine ausreichenden Daten für die Verwendung von Neosynephrin-POS 5 % bei Schwangeren vor. Ebenso liegen keine hinreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf die Auswirkung von Phenylephrinhydrochlorid auf die Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt sowie die postnatale Entwicklung vor (siehe 5.3). Da bei einer Anwendung von Phenylephrinhydrochlorid während der Schwangerschaft ein Risiko für den Feten nicht ausgeschlossen werden kann, ist die Anwendung von Neosynephrin-POS 5 % während der Schwangerschaft kontraindiziert.

Stillzeit
Da nicht bekannt ist, ob Phenylephrinhydrochlorid in die Muttermilch ausgeschieden wird, ist eine Anwendung von Neosynephrin-POS 5 % während der Lactation kontraindiziert.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Neosynephrin-POS 5 % hat einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Neosynephrin-POS 5 % wirkt akkommodationshemmend und mydriatisch. Die Sehfähigkeit ist über mehrere Stunden beeinträchtigt. Der Patient darf für diesen Zeitraum kein Kraftfahrzeug führen, nicht ohne sicheren Halt arbeiten oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr Häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1000 bis <1/100)
Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten (<1/10.000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Reaktive Hyperämie; brennende Schmerzen.

Gelegentlich kann eine mehrere Stunden anhaltende Beeinträchtigung der Sehfähigkeit durch Zykloplegie auftreten (in einzelnen Fällen resultiert eine Veränderung der Akkommodationsbreite von bis zu 3 Dioptrien).

Ebenfalls gelegentlich kommt es zu einem meist geringen Anstieg des Blutdrucks. In Einzelfällen sind jedoch starke Blutdrucksteigerungen beschrieben worden, die von Herzklopfen, Tachykardie und starken Kopfschmerzen begleitet wurden. Zentralnervöse Symptome wie Erbrechen, Tremor, Müdigkeit, Schlaflosigkeit und Schwäche können auftreten. Diese systemischen Effekte traten hauptsächlich bei Patienten mit Bindehauthyperämie, Bindehautblutungen und Epithelschäden am Auge auf.

Bei chronischem Gebrauch kann es zu einer reaktiven kongestiven Rötung und ödematösen Verdickung des Auges kommen. Bei Daueranwendung durch ältere Patienten kann eine Pupillenverengung auftreten (Reboundeffekt).
Sehr selten wurde nach langfristiger Anwendung über eine epitheliale Keratinisierung (Xerose) der Bindehaut mit Verschluss der Tränenpünktchen und Epiphora (Tränenträufeln) berichtet.

Benzalkoniumchlorid kann Irritationen am Auge hervorrufen.

Es liegen Untersuchungen zu einer hohen lokalen Dosierung von Phenylephrinhydrochlorid vor (2,5%ige Lösung), die belegen, dass beim Menschen als Folge der vasokonstriktorischen Wirkung der konjunktivalen Sauerstoffpartialdruck vorübergehend messbar erniedrigt sein kann, wobei jedoch die Maculadurchblutung bei bestimmungsgemäßem Gebrauch von 10%iger Phenylephrinhydrochlorid-Lösung nicht signifikant verändert wird.

Hinweis:
Neosynephrin-POS 5 % kann den Kammerwinkel weiter verengen und so einen Glaukomanfall auslösen. Bei vorbestehendem Glaukom sind daher zusätzlich Augendrucksenkende Medikamente zu verwenden (z. B. Pilocarpin).

Kinder und Jugendliche
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:
Lungenödem – nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, je-

den Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem *Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Webseite: www.bfarm.de* anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Als Symptome einer Überdosierung sind zu erwarten: Hypertonie mit Herzklopfen, Kopfschmerzen, Erbrechen, Angst, Tremor; anfangs Tachykardie, später durch Glomus-caroticum-Stimulation eventuell reflektorische Bradykardie. In Einzelfällen kann es auch bei topischer Applikation, z. B. von größeren Mengen einer 10%igen Phenylephrinlösung, zu einem gefährlichen Blutdruckanstieg kommen.

Die toxische Dosis per os beträgt für Kinder 3 mg und für Erwachsene 300 mg Phenylephrinhydrochlorid pro Kilogramm Körpergewicht.

Notfallmaßnahmen bei Überdosierung
Bei Ingestion Kohlegabe und eventuell Magenspülung, bei lokaler Überdosierung am Auge sofortiges Abspülen mit Wasser.
Bei Reflexbradykardie Gabe von Atropin (bei Kindern 0,01 bis 0,02 mg/kg Körpergewicht), bei gefährlicher Hypertension Phentolamin als peripherer alpha-Rezeptorenblocker.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Mydriatika
ATC-Code: S01FB01

Phenylephrinhydrochlorid wird lokal am Auge im Konzentrationsbereich von 0,06 - 10 % eingesetzt, als Vasokonstriktor bei Bindehautreizungen im Konzentrationsbereich von 0,1 - 0,25 %.

Phenylephrinhydrochlorid gehört zu der Gruppe der -Sympathikomimetika ($_1$-Rezeptoragonist) mit ausgeprägt dekongestiven Eigenschaften. Die Selektivität für $_1$-Rezeptoren kann anhand verschiedener tierexperimenteller Modelle belegt werden. So antagonisiert z. B. Bunazosin als ausgeprägter $_1$-Rezeptorblocker die Vasokonstriktion durch Phenylephrinhydrochlorid an Arterien des Kaninchenauges. Die Anwesenheit von 1-Rezeptoren an den inneren Augenmuskeln ist die Grundlage der mydriatischen und teilweise auch augeninnendruck-senkenden Wirkung von Phenylephrinhydrochlorid bei hoher Dosierung (2,5 - 10 %).

Die allein vasokonstriktorische Wirkung wird dagegen im niedrigen Dosisbereich als Dekongestivum bei hyperämischen Reizzuständen des Auges und der Nasenschleimhaut genutzt.

Bei Anwendung 10%iger Phenylephrinhydrochlorid-Lösung kann ein zur mydriatischen Wirkung zeitlich parallel auftretender zykloplegischer Effekt beobachtet werden. Der mydriatische Effekt hält ca. 5 Stunden an.

Untersuchungen zur Dosis-Wirkungs-Beziehung des akkommodationshemmenden bzw. mydriatischen Effektes von Phenylephrinhydrochlorid zeigen einen dosisabhängigen Wirkungsanstieg im Bereich von 0,1 - 10 %.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Topische Pharmakokinetik am Auge
Es wurden verschiedene experimentelle In-vivo- und In-vitro-Untersuchungen am Kaninchenauge durchgeführt. Danach stellt das Hornhautepithel nicht nur die wichtigste Barriere für die Penetration und den Efflux von Phenylephrinhydrochlorid dar, sondern ist ebenfalls für die Metabolisierung der Substanz entscheidend.

Die Entfernung des Epithels führt zu einem 10-fachen Anstieg der Penetrationsrate von Phenylephrin und seiner Metaboliten. Diese Beobachtung stimmt mit der Tatsache überein, daß Phenylephrin nur eine geringe Lipidlöslichkeit aufweist und bei physiologischen pH-Werten eine schwache Base darstellt.

Nach Applikation einer 0,1%igen Phenylephrinlösung erscheinen nach 3-maliger Applikation 56 % der Wirksubstanz im Kammerwasser. Die Kammerwasserkonzentrationen steigen um ein Vielfaches (10 bis 13-fach) im Tierexperiment an, sofern das Epithel entfernt worden ist. Die Wirkstoffkonzentrationen in der Hornhaut liegen um das 3,5-fache höher. Bei intaktem Epithel ist die Kammerwasserkonzentration mit 25 µM bestimmt worden, bei defektem Epithel lag der Wert bei 340 µM.

Phenylephrin wird bereits im Hornhautepithel teilweise metabolisiert.

Werden Wirkstoffkonzentrationen unter 0,1 % in das Auge instilliert, reduziert der Metabolismus deutlich die intraokulare Phenylephrinkonzentration.

Pharmakokinetische Berechnungen anhand von Messungen der mydriatischen Wirkung am Menschen ergeben, dass Phenylephrinhydrochlorid die vordere Augenkammer rasch wieder verlässt. Die Autoren ermittelten eine Eliminationsrate von 1.3 0.2 pro Stunde bei Gabe von 1-5%iger Phenylephrinhydrochloridlösung.

Phenylephrin ist ein Substrat für die Monoaminoxidase, ein im Hornhautepithel befindliches Enzym. Es ist jedoch noch nicht abgeklärt, ob die MAO für die Biotransformation von Phenylephrin verantwortlich ist.

Systemische Pharmakokinetik
Beim Erwachsenen wird ein messbarer Blutdruckanstieg bei intravenöser Injektion von 0,75 mg Phenylephrinhydrochlorid mit ei-

nem Maximum nach einer Minute beobachtet. Systolischer und diastolischer Blutdruck gehen nach etwa 5 Minuten auf das Ausgangsniveau zurück.

Bei lokaler Applikation von 2 Tropfen à 0,66 mg Phenylephrinhydrochlorid am Auge liegen die Plasmaspiegel und kardiovaskulären Effekte zeitlich verzögert in gleicher Größenordnung. Es findet also eine signifikante Resorption bei lokaler Applikation mit hoher Dosierung statt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

s. Ziffer 4.9 "Notfallmaßnahmen bei Überdosierung"

Beim Kaninchen zeigte nach Entfernung des Hornhautepithels die Applikation von 2,5%iger und 10%iger Phenylephrinhydrochlorid-Lösung einen zytotoxischen Effekt auf das Korneaendothel und die Keratozyten. Es wurde insbesondere ein Anstieg der Korneadicke infolge Ödembildung beobachtet. Ähnliche Befunde mit 10%iger Phenylephrinhydrochlorid-Lösung sind an Katzen dokumentiert. Bei niedriger Konzentration mit 0,125%iger Phenylephrinhydrochlorid-Lösung wurden entsprechende Befunde nicht beschrieben.

Chronische Toxizität
Tierexperimentelle Untersuchungen ergaben keine relevanten Hinweise auf eine chronische Toxizität von Phenylephrin.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential
Untersuchungen in verschiedenen In-vitro-Systemen ergaben keine relevanten Hinweise auf eine mutagene Wirkung. Studien zum tumorerzeugenden Potential von Phenylephrin wurden an Mäusen und Ratten über zwei Jahre durchgeführt. Hinweise auf neoplastische Veränderungen wurden bei keiner Tierart gefunden. Ratten zeigten dosisabhängig eine erhöhte Inzidenz für chronische fokale Entzündungen der Leber und Entzündungen der Prostata.

Reproduktionstoxizität
Im Tierversuch an der Ratte war unter Behandlung mit Phenylephrin dosisabhängig ein starker Abfall des uterinen Blutflusses, verbunden mit einem Anstieg des peripheren uterinen Gefäßwiderstandes und ein Anstieg der Kontraktilität des Myometriums zu beobachten, was zur Störung des fetalen Wachstums führte.

In Embryonenkulturen der Ratte führte Phenylephrin zu einer deutlichen Steigerung der Inzidenz für einen Situs inversus. In Erhebung beim Menschen konnte keine signifikante Steigerung der Defektrate unter Phenylephrin-Medikation nachgewiesen werden.

Phenylephrin steigert im Tierversuch an der Ratte die teratogene Potenz des Carboanhydrase-Hemmers Acetazolamid (Reduktionsdefekte an den Gliedmaßen).

Es liegen keine Angaben zur Anwendung von Phenylephrin in der Stillperiode vor.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzalkoniumchlorid
Natriumedetat (Ph. Eur.)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Es wurde über eine Inkompatibilität mit dem Lokalanästhetikum Butacain berichtet.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2,5 Jahre.

Neosynephrin-POS 5 % ist nach Anbruch nur 4 Wochen verwendbar.

Neosynephrin-POS 5 % soll nach Ablauf des Verfalldatums (eingeprägt in die Faltschachtel) nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Tropfbehältnis mit Schraubdeckel, beides aus Polyethylen.

Die folgenden Packungsgrößen sind erhältlich:
Faltschachtel mit 1 Flasche zu 10 ml.
Bündelpackung mit 10 Flaschen

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

URSAPHARM Arzneimittel GmbH
Industriestraße 35
D-66129 Saarbrücken
Telefon: (0 68 05) 92 92-0
Telefax:
Med.-Wiss. Abteilung: (0 68 05) 92 92-87
Vertrieb: (0 68 05) 92 92-222

8. Zulassungsnummer

6008852.01.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Zulassung: 24. März 2005

10. Stand der Information

Januar 2016

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig