

1. LEGEMIDLETS NAVN

Biorphen 10 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml injeksjonsvæske, oppløsning, inneholder 10 mg fenylefrinhydroklorid. Dette tilsvarer 8,2 mg fenylefrin.

En 1 ml ampulle inneholder 10 mg fenylefrinhydroklorid. Dette tilsvarer 8,2 mg fenylefrin.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

En 1 ml ampulle inneholder 0,103 mmol (eller 2,36 mg) natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning

Klar, fargeløs væske uten synlige partikler

pH-verdi: 3,0-5,0

Osmolaritet: 270–300 mOsm/l

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Biorphen er indisert til voksne til behandling av hypotensjon under spinalanestesi, epiduralanestesi eller generell anestesi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Biorphen 10 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning kan administreres subkutan eller intramuskulært i doser på 2 til 5 mg fenylefrin, og med ytterligere doser på 1 til 10 mg om nødvendig iht. respons. Alternativt kan 8,2 mg fenylefrin (1 ml Biorphen 10 mg/ml injeksjonsvæske) fortynnet i 500 ml 50 mg/ml (5 %) glukoseløsning eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridløsning gis intravenøst. Startdosen er 25 til 50 mikrogram/min fenylefrin. Dosene kan økes eller reduseres for å opprettholde systolisk blodtrykk nær normalverdien. Doser mellom 25 og 100 mikrogram/min har blitt ansett som effektive.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Det kan være nødvendig med lavere doser av Biorphen hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Det kan være nødvendig med høyere doser av Biorphen hos pasienter med levercirrhose.

Eldre

Behandling av eldre må utføres med forsiktighet.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av fenylefrin hos barn har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Biorphen 10 mg/ml, injeksjonsvæske, oppløsning til subkutan eller intramuskulær injeksjon. Biorphen 10 mg/ml, injeksjonsvæske, oppløsning, skal bare gis av helsepersonell med relevant opplæring og relevant praksis.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Fenylefrin skal ikke gis til pasienter med alvorlig hypertensjon eller perifer vaskulær sykdom. Dette kan føre til iskemi med en risiko for gangren eller vaskulær trombose.

Ved samtidig bruk med indirekte sympatomimetika: risiko for vasokonstriksjon og/eller hypertensiv krise (se pkt. 4.5).

Ved samtidig bruk med alfasympatomimetika (oral og/eller nasal bruk): risiko for vasokonstriksjon og/eller hypertensiv krise (se pkt. 4.5).

Ved samtidig bruk med ikke-selektive monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere) (eller innen 2 uker etter seponering) på grunn av risiko for paroksysmal hypertensjon og potensiell dødelig hypertermi (se pkt. 4.5).

Biorphen skal ikke gis til pasienter med alvorlig hypertyroidisme.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Arterielt blodtrykk skal overvåkes under behandling.

Biorphen må gis med forsiktighet til pasienter med:

- diabetes
- arteriell hypertensjon
- aneurisme
- ukontrollert hypertyroidisme
- koronar hjertesykdom og kronisk hjertesykdom
- bradykardi
- partiell hjerteblokk
- takykardi
- arytmier
- angina pectoris (fenylefrin kan fremskynde eller forverre angina pectoris hos pasienter med koronar hjertesykdom og angina pectoris i anamnesen)
- ikke-alvorlig perifer vaskulær insuffisiens
- trangvinkelglaukom

Biorphen kan frembringe en reduksjon i minuttvolum. Derfor må det administreres med ekstrem forsiktighet til pasienter med aterosklerose, eldre og pasienter med cerebrale eller koronare blodomløpsforstyrrelser. Hos pasienter med redusert minuttvolum eller koronar vaskulær sykdom, skal vitale organfunksjoner overvåkes nøye, og dosereduksjon bør vurderes når systemisk blodtrykk er i nærheten av nedre grenseverdi.

Hos pasienter med alvorlig hjertesvikt eller kardiogent sjokk kan Biorphen forårsake en forverring av hjertesvikt som følge av den induserte vasokonstriksjonen (økt etterlast).

Injeksjon av fenylefrin bør utføres med særlig aktsomhet for å unngå ekstravasasjon, siden dette kan forårsake vevsnekrose.

Det kan være nødvendig med lavere doser hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Det kan være nødvendig med høyere doser hos pasienter med levercirrhose.

Samtidig administrering av dette legemidlet med følgende legemidler er ikke anbefalt på grunn av risikoen for vasokonstriksjon og/eller hypertensiv krise knyttet til den indirekte sympatomimetiske e (se pkt. 4.5):

- dopaminergergotalkaloider (bromokriptin, kabergolin, lisurid eller pergolid) eller vasokonstriktorer (dihydroergotamin, ergotamin, metysergid, metylergometrin)
- kombinasjon med linezolid

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver ml, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Kontraindiserte kombinasjoner (se pkt. 4.3)

- Ikke-selektive monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere) (iproniazid, nialamid): risiko for paroksysmal hypertensjon og potensielt dødelig hypertermi. På grunn av den lange virketiden til MAO-hemmere kan denne interaksjonen opptre opptil 15 dager etter seponering av MAO-hemmerne.
- Indirekte sympatomimetika (efedrin, metylfenidat, pseudoefedrin): risiko for vasokonstriksjon og/eller hypertensiv krise.
- Alfa-sympatomimetika til oral og/eller nasal bruk (etilefrin, midodrin, nafazolin, oksymetazolin, synefrin, tetrazylin, tuaminoheptan, tymazolin): risiko for vasokonstriksjon og/eller hypertensiv krise.

Ikke anbefalte kombinasjoner (se pkt. 4.4)

- Dopaminergergotalkaloider (bromokriptin, kabergolin, lisurid og pergolid): risiko for vasokonstriksjon og/eller hypertensiv krise.
- Vasokonstriktoriske ergotalkaloider (dihydroergotamin, ergotamin, metylergometrin, metysergid): risiko for vasokonstriksjon og/eller hypertensiv krise.
- Linezolid: risiko for vasokonstriksjon og/eller hypertensiv krise.
- Trisykliske antidepressiva (desipramin, imipramin, nortriptylin): risiko for paroksysmal hypertensjon med mulighet for arytmier (hemming av inntrengning av adrenalin eller noradrenalin i sympatiske fibre).
- Noradrenerge og serotoninerge antidepressiva (milnacipran, venlafaksin): risiko for paroksysmal hypertensjon med mulighet for arytmier (hemming av inntrengning av adrenalin eller noradrenalin i sympatiske fibre).
- Selektiv type A-monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere) (moklobemid, toloksatan): risiko for vasokonstriksjon og/eller hypertensiv krise.
- Guanetidin og relaterte produkter: vesentlig økning i blodtrykk (hyperreaktivitet knyttet til reduksjon i sympatetisk tone og/eller hemming av inntrengningen av adrenalin eller noradrenalin i sympatiske fibre). Hvis kombinasjonen ikke kan unngås, bruk lavere doser av sympatomimetika og utvis forsiktighet.
- Hjerteregulerende midler, kinidin: økt risiko for arytmier.
- Halogenerte flyktige anestetika (desfluran, enfluran, halotan, isofluran, metoksyfluran, sevofluran): risiko for perioperativ hypertensiv krise og arytmi.

Kombinasjoner som krever forsiktighet

Oksytocinholdige legemidler: Virkningen av blodtrykksøkende sympatomimetiske aminer er potensielt. Således kan noen oksytocinholdige legemidler forårsake alvorlig vedvarende hypertensjon og føre til slag i perioden etter fødselen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Sikkerheten av fenylefrin under graviditet er ikke fastslått. Dyrestudier er utilstrekkelige med hensyn til effekter på graviditet, embryonal/føtal utvikling, fødsel eller utvikling etter fødsel. Den potensielle risikoen for mennesker er ukjent. Fenylefrin skal ikke brukes under graviditet med mindre det er absolutt nødvendig.

Amming

Små mengder fenylefrin blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Administrering av vasokonstriktorer til moren utsetter barnet for risiko for kardiovaskulære og nevrologiske virkninger. Fenylefrin skal ikke brukes under amming med mindre den potensielle fordelen veier tyngre enn den potensielle risikoen.

Fertilitet

Det finnes ingen tilgjengelige data vedrørende fertilitet etter eksponering for fenylefrin (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

De fleste bivirkningene av fenylefrin er doseavhengige og en konsekvens av den forventede farmakodynamiske profilen.

De vanligste bivirkningene er bradykardi, hypertensive episoder, kvalme eller oppkast. Hypertensjon er hyppigere med høye doser.

Bivirkningsliste

Hyppighet: ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Organklasser	Bivirkning
Forstyrrelser i immunsystemet	Hypersensitivitet
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Unormal glukosemetabolisme
Psykiatriske sykdommer	Eufori, agitasjon, angst, psykotiske tilstander, forvirring
Nevrologiske sykdommer	Hodepine, kløe, følelse av fullt hode, nervøsitet, insomni, parestesi, tremor
Øyesykdommer	Pupilledilatasjon, forverring av eksisterende trangvinkelglaukom
Hjertesykdommer	Refleksbradykardi, arytmi, takykardi, hjertestans, angina pectoris, palpitasjoner, myokardiskemi
Karsykdommer	Hjerneblødning, hypertensjon, hypotensjon med svimmelhet, besvimelse, rødme, kald følelse i huden, blekhet
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné, lungeødem
Gastrointestinale sykdommer	Oppkast, økt spyttproduksjon, kvalme
Hud- og underhudssykdommer	Diaforese, piloereksjon, svette, hudblekhet
Sykdommer i nyre og urinveier	Vanskelighet med vannlating, urinveisretensjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Nekrose etter ekstravasasjon på injeksjonsstedet

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Overdosering kan frembringe ventrikulære ekstrasystoler og korte paroksysmale episoder av ventrikkeltakykardi, en følelse av å være full i hodet og kribling i ekstremitetene. Symptomer på overdosering inkluderer hodepine, oppkast, hypertensjon, refleksbradykardi og andre hjertearytmier.

En overdreven forhøyning av blodtrykk kan behandles umiddelbart med en alfa-reseptorblokker (f.eks. fentolamin, 5–60 mg i.v. over 10–30 minutter, gjentatt etter behov). Refleksbradykardi kan forventes ved vesentlig økning i blodtrykk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: hjertestimulerende midler, ekskl. hjerteglykosider, adrenerge og dopaminerge midler. ATC-kode: C01C A06

Virkningsmekanisme

Fenylefrin virker hovedsakelig ved direkte stimulering av alfa-adrenerge reseptorer. I terapeutiske doser har virkestoffet ingen vesentlig stimulerende virkning på de beta-adrenerge reseptorene i hjertet (beta1-adrenerge reseptorer), men vesentlig aktivering av disse reseptorene kan forekomme når det gis større doser. Fenylefrin stimulerer ikke beta-adrenerge reseptorer i bronkiene eller perifere blodårer (beta2-adrenerge reseptorer). Det antas at alfa-adrenerge virkninger skyldes hemming av produksjonen av syklisk adenosin-3',5'-monofosfat (cAMP) ved hemming av enzymet adenylsyklase, mens beta-adrenerge virkninger skyldes stimulering av adenylsyklaseaktivitet. Fenylefrin har også en indirekte virkning ved frisetting av norepinefrin fra oppbevaringsstedene.

Farmakodynamiske effekter

Fenylefrin virker hovedsakelig på hjerte-karsystemet. Ved parenteral administrering skjer en økning i systolisk og diastolisk trykk. Med blodtrykksreaksjonen på fenylefrin er det en markert refleksbradykardi som kan blokkeres gjennom atropin. Etter at atropin er gitt, stiger hjerterfrekvensen ved store doser legemiddel bare litt. Minuttvolumet avtar litt, og perifer motstand stiger betydelig. Sirkulasjonstiden er litt forlenget, og venetrykket er litt forhøyet. Venøs sammentrekning er ikke markert. De fleste karsenger er sammentrukket. Den renale og viscerele blodstrømmen samt blodstrømmen i huden og ekstremitetene er redusert, mens den koronare blodstrømmen er økt. Lungeårer er sammentrukket, og pulmonalt arterie trykk er forhøyet.

Klinisk effekt og sikkerhet

Fenylefrin er en potent vasokonstriktor som virker nesten utelukkende gjennom stimulering av alfa 1-adrenerge reseptorer. Den arterielle vasokonstriksjonen er også ledsaget av venøs vasokonstriksjon, som gir en økning i blodtrykk og refleksbradykardi. Virkningen på blodtrykket er svakere enn for noradrenalin, men varer lenger. Fenylefrin brukes parenteralt til behandling av hypotensjon, f.eks. ved kretsløpssvikt, spinalanestesi eller generell anestesi eller legemiddelindusert hypotensjon. I mange offentliggjorte kliniske studier ble fenylefrin brukt hos gravide kvinner med lav risiko som får spinalanestesi under keisersnitt.

Med fenylefrin kunne mors blodtrykk opprettholde i nærheten av utgangsverdien, og insidensen av kvalme eller oppkast ble redusert uten å forårsake føtal acidose.

På grunn av den sterke arterielle vasokonstriksjonen øker ejeksjonsfraksjonsmotstanden (økt etterlast), noe som fører til redusert minuttvolum. Hos friske mennesker er dette mindre markert, men kan bli forsterket ved tidligere hjertesvikt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Distribusjon

Fordelingsvolumet etter en enkeltdose er 340 liter.

Eliminasjon

Fenylefrin blir hovedsakelig skilt ut av nyrene som m-hydroksymandelsyre og fenoliske konjugater. Ved subkutan eller intramuskulær injeksjon bruker fenylefrin 10 til 15 minutter på å virke. Effekten av subkutane og intramuskulære injeksjoner varer i opptil én til to timer.

Effekten etter intravenøs administrering varer 20 minutter.

Plasmaproteinbinding er ukjent.
For spesielle populasjoner foreligger det ingen tilgjengelige farmakokinetiske data.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det foreligger ingen relevante prekliniske data om sikkerhet som ikke allerede er angitt i preparatomtalen.
Det foreligger ingen prekliniske data om fertilitet og effekter på reproduksjon etter eksponering for fenylefrin.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Natriumklorid
saltsyre (til justering av pH)
vann til injeksjonsvæske.

6.2 Uforlikeligheter

Biorphen er ikke forlikelig med alkaliske løsninger, jernsalter og andre metaller, fenytoinnatrium og oksidanter.
Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

3 år.
Brukes umiddelbart etter anbrudd av pakningen.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Skal ikke fryses.
For oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Biorphen 10 mg/ml, injeksjonsvæske, oppløsning
2 ml ampulle av klart fargeløst glass type I med ettpunktsbrytning.
Eske à 10 ampuller med 1 ml injeksjonsvæske, oppløsning.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Anvisninger for fortynning av Biorphen 10 mg/ml:
1 ml Biorphen 10 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning kan alternativt fortynnes i 500 ml 50 mg/ml (5 %) glukoseløsning eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridløsning og kan gis som intravenøs infusjon.
Bare til engangsbruk.
Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sintetica GmbH
Albersloher Weg 11
48155 Münster
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

19-12817

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. april 2020

Dato for siste fornyelse: 19. september 2021

10. OPPDATERINGSDATO

06.01.2022