

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fenylefrine Added Pharma 50 microgram/ml oplossing voor injectie
Fenylefrine Added Pharma 100 microgram/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Fenylefrine50,0 microgram
als fenylefrinehydrochloride60,9 microgram
Voor één ml oplossing.

Eén ampul van 10 ml bevat 500 microgram fenylefrine

Fenylefrine100 microgram
als fenylefrinehydrochloride121,8 microgram
Voor één ml oplossing.

Eén ampul van 5 ml bevat 500 microgram fenylefrine
Eén ampul van 10 ml bevat 1000 microgram fenylefrine
Eén ampul van 20 ml bevat 2000 microgram fenylefrine
Eén injectieflacon van 50 ml bevat 5000 microgram fenylefrine

Hulpstof met bekend effect: Natrium.
Een ml oplossing voor injectie bevat 3,794 mg natrium.

Fenylefrine Added Pharma 50 microgram/ml oplossing voor injectie:

Een ampul van 10 ml bevat 38 mg natrium (meer dan 1 mmol/ampul)

Fenylefrine Added Pharma 100 microgram/ml oplossing voor injectie:

Een ampul van 5 ml bevat 19 mg natrium (minder dan 1 mmol/ampul)
Een ampul van 10 ml bevat 38 mg natrium (meer dan 1 mmol/ampul)
Een ampul van 20 ml bevat 76 mg natrium (meer dan 1 mmol/ampul)
Een injectieflacon van 50 ml bevat 190 mg natrium (meer dan 1 mmol/ampul)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Behandeling van hypotensie tijdens spinale, epidurale of algemene anesthesie.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Parenterale toediening. Intraveneuze infusie of intraveneuze bolusinjectie.

Fenylefrine dient uitsluitend te worden toegediend door een anesthesioloog of onder zijn/haar verantwoordelijkheid.

Volwassenen

Intraveneuze bolusinjectie: Normale dosis is 50 tot 100 microgram, wat kan worden herhaald tot het gewenste effect wordt bereikt. Eén bolusdosis mag niet meer dan 100 microgram zijn..

Continue infusie: De startdosis is 25 tot 50 µg/min. Doses kunnen worden verhoogd of verlaagd om de systolische bloeddruk rond de uitgangswaarden te houden.

Doses tussen 25 en 100 µg/min zijn als effectief beschouwd om de bloeddruk op peil te houden.

Pediatische patiënten

De veiligheid en de werkzaamheid bij kinderen zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Ouderen

Behandeling van ouderen moet met voorzichtigheid uitgevoerd worden.

Leverfunctiestoornis

Een hogere dosis fenylefrine kan noodzakelijk zijn voor patiënten met een levercirrose of orthotopische levertransplantatie (zie rubriek 4.4).

Nierfunctiestoornis

Starten met een lagere dosis fenylefrine kan noodzakelijk zijn voor patiënten met een nierfunctiestoornis (chronische nierinsufficiëntie, hemodialyse-patiënten). Aanpassing van de dosis kan vervolgens op geleide van de bloeddruk (zie rubriek 4.4).

4.3. Contra-indicaties

Fenylefrine mag niet gebruikt worden in de volgende situaties:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- bij patiënten met ernstige hypertensie of een perifere vasculaire aandoening vanwege het risico op ischemisch gangreen of vasculaire trombose
- bij patiënten met ernstige hyperthyreoïdie
- bij patiënten die niet-selectieve monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) innemen, of binnen 14 dagen na het stoppen van een dergelijke behandeling (zie rubriek 4.5).

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De arteriële bloeddruk dient tijdens de behandeling te worden gecontroleerd.

Fenylefrine dient met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met:

- tachycardia

- aritmieën
- angina pectoris (fenylefrine kan angina precipiteren of verergeren bij patiënten met coronaire hartziekte en een voorgeschiedenis van angina)
- aneurysma
- diabetes
- arteriële hypertensie (zie ook rubriek 4.3)
- hyperthyroïdie die niet onder controle is (zie ook rubriek 4.3)
- nauwe kamerhoekglaucoom
- coronaire hartziekte en chronische hartaandoeningen
- perifere vasculaire insufficiëntie
- bradycardie
- partieel hartblok.

Fenylefrine kan een vermindering induceren van het hart-minuut-volume (cardiac output). Het dient daarom met uiterste voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met atherosclerose, bij ouderen en patiënten met gecompromitteerde cerebrale of coronaire circulatie.

Bij patiënten met een verminderde cardiale output of coronaire vasculaire afwijkingen, dienen de vitale orgaanfuncties zorgvuldig gemonitord te worden en dient een aanpassing van de dosering overwogen te worden indien de systemische bloeddruk de ondergrens van de streefwaarde benadert.

Bij patiënten met ernstig hartfalen of cardiogene shock kan fenylefrine een verslechtering van het hartfalen veroorzaken als gevolg van de geïnduceerde vasoconstrictie (toename van nabelasting (afterload)).

Een verhoogd risico op aritmieën kan ook optreden als fenylefrine, oplossing voor injectie, wordt toegediend aan patiënten die hartglycosiden, kinidine of tricyclische antidepressiva gebruiken.

De selectie van de dosis voor een oudere patiënt dient voorzichtig te geschieden, gewoonlijk beginnend bij de laagste dosis, gezien de hogere frequentie van verminderde lever-, nier- of hartfunctie en van co-morbiditeit of comedatie.

Patiënten met een levercirrose [Child Pugh Class B and Class C] of orthotopische levertransplantatie hebben een verlaagde response op fenylefrine vertoond. Een hogere dosis fenylefrine kan noodzakelijk zijn voor deze patiënten (zie rubriek 4.2).

Patiënten met een nierfunctiestoornis (chronische nierinsufficiëntie, hemodialyse-patiënten) hebben een verhoogde response op fenylefrine vertoond. Een lagere dosis fenylefrine kan noodzakelijk zijn voor deze patiënten (zie rubriek 4.2).

Indien gebruikt in combinatie met oxytocica, wordt het effect van sympathicomimetische pressoraminen versterkt. Sommige oxytocica kunnen daarom ernstige, aanhoudende hypertensie veroorzaken, en er kan een beroerte optreden tijdens de post-partumperiode (zie rubriek 4.5).

Toediening van dit geneesmiddel met de volgende geneesmiddelen wordt afgeraden vanwege het risico op vasoconstrictie en/of hypertensieve crisis gerelateerd aan de indirecte sympathicomimetische activiteit van dit geneesmiddel (zie rubriek 4.5):

- selectieve MAO-A-remmers
- dopaminerge ergotalkaloïden (bromocriptine, cabergoline, lisuride of pergolide) of vasoconstrictors (ergotamine, of methysergide)
- in combinatie met linezolide.

Fenylefrine dient met voorzichtigheid te worden toegediend om extravasatie te voorkomen, aangezien dit weefselnecrose kan veroorzaken. Infiltratie van fentolamine met een fijne naald kan soms verdere necrose tegengaan.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Combinaties met een contra-indicatie (zie rubriek 4.3)

+ *Niet-selectieve MAO-remmers (iproniazide, nialamide)*

Paroxysmale hypertensie, hyperthermie, soms fataal. Vanwege de lange werkzaamheid van MAO-remmers kan deze interactie zelfs twee weken na het stoppen met een MAO-remmer nog optreden.

Combinaties die worden afgeraden (zie rubriek 4.4)

+ *Dopaminerge ergotalkaloïden (bromocriptine, cabergoline, lisuride, pergolide)*

Risico op vasoconstrictie en/of hypertensieve crisis.

+ *Vasoconstrictieve ergotalkaloïden (ergotamine, methysergide)*

Risico op vasoconstrictie en/of hypertensieve crisis.

+ *Tricyclische antidepressiva (amitriptyline, clomipramine, dosulepine, doxepine, imipramine, nortriptyline en maprotiline)*

Risico op aritmieën

+ *Tricyclische antidepressiva (bijv. imipramine):*

Paroxysmale hypertensie met mogelijk aritmie (remming van de toevoer van adrenaline of noradrenaline naar de sympathische vezels).

+ *Selectieve MAO-A-remmers (moclobemide, toloxaton)*

Risico op vasoconstrictie en/of hypertensieve crisis.

+ *Linezolid*

Risico op vasoconstrictie en/of hypertensieve crisis.

+ *Cardioglycosiden, kinidine:*

Verhoogd risico op hartritmestoornissen.

Combinaties waarvoor voorzorgen bij gebruik gelden

+ *Gehalogeneerde vluchtige anesthetica (desfluraan, enfluraan, halothaan, isofluraan, methoxyfluraan, sevofluraan)*

Intra-operatieve hypertensieve crisis.

+ *Antihypertensiva*

Fenylefrine kan de bloeddruk verhogen en als gevolg daarvan de werking van veel antihypertensiva antagoneren.

+ *Alfa- en beta-receptorblokkerende geneesmiddelen*

Interacties van fenylefrine met alfa- en beta-receptorblokkerende geneesmiddelen kunnen gecompliceerd zijn. Geneesmiddelen met een werking op alfa-1-adrenoceptoren kunnen de vasopressieve werking van fenylefrine versterken (zoals granisetron) of remmen (zoals doxazosine of buspiron).

+ *Oxytocische middelen:*

Het effect van presso-actieve sympathicomimetische amines wordt versterkt. Daarom kunnen sommige oxytocische middelen ernstige aanhoudende hoge bloeddruk veroorzaken en kunnen er beroertes optreden tijdens de postpartum periode.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens met betrekking tot het gebruik van fenylefrine bij zwangere vrouwen. In dierstudies is schade gezien bij gebruik van sympaticomimetische amines (zie rubriek 5.3)..

Toediening van fenylefrine tijdens de zwangerschap kan worden overwogen indien gebruikt overeenkomstig de aanbevolen indicaties.

Gelijktijdig gebruik met bepaalde oxytocica kan ernstige hypertensie veroorzaken (zie rubriek 4.4).

Borstvoeding

Er zijn geen gegevens met betrekking tot de excretie van fenylefrine via de moedermelk.

Toediening van vasoconstrictoren aan de moeder stelt het kind bloot aan een theoretisch risico op cardiovasculaire of neurologische effecten. Een beslissing moet worden genomen om de borstvoeding te onderbreken dan wel af te zien van toediening van fenylefrine, rekening houdend met het belang van borstvoeding voor het kind en het belang van behandeling van de moeder.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot het effect van fenylefrine op de vruchtbaarheid.

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing.

4.8. Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen van fenylefrine zijn bradycardie, hypertensieve episodes, misselijkheid en braken. Hypertensie komt vaker voor bij hoge doses.

De meest gerapporteerde cardiovasculaire bijwerking lijkt bradycardie te zijn, en is waarschijnlijk te wijten aan baroreceptor gemedieerde vagale stimulatie en is consistent met de farmacologische werking van fenylefrine.

Lijst van bijwerkingen

Frequentie: Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Immuunsysteemaandoeningen:

Niet bekend: overgevoeligheid.

Psychische stoornissen:

Niet bekend: Angst, prikkelbaarheid, opwinding, psychotische toestanden, verwarring.

Zenuwstelselaandoeningen:

Niet bekend: Hoofdpijn, nervositeit, slapeloosheid, paresthesie, tremor.

Oogaandoeningen:

Niet bekend: Mydriasis, verergering van reeds bestaande nauwe kamerhoek glaucoom.

Hartaandoeningen:

Niet bekend: Reflex bradycardie, tachycardie, palpitaties, hypertensie, aritmie, angina pectoris, myocardischemie.

Bloedvataandoeningen:

Niet bekend: Hersenbloeding, hypertensieve crisis.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Niet bekend: Dyspneu, longoedeem.

Maagdarmsstelselaandoeningen:

Niet bekend: Misselijkheid, braken.

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Niet bekend: Zweeten, bleekheid of verbleking van de huid, pilo-erectie, huidnecrose met extravasatie.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

Niet bekend: spierzwakte.

Nier- en urinewegaandoeningen:

Niet bekend: Moeilijkheden bij het urineren en urineretentie

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Omdat fenylefrine vaak gebruikt wordt in de intensieve zorgomgeving bij patiënten met hypotensie en shock, zijn sommige gerapporteerde ernstige bijwerkingen en sterfgevallen waarschijnlijk gerelateerd aan de onderliggende ziekte en niet gerelateerd aan het gebruik van fenylefrine.

Andere speciale populatie(s)

Ouderen: risico op toxiciteit van fenylefrine is verhoogd bij oudere patiënten (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (Website: www.lareb.nl).

4.9. Overdosering

Symptomen van overdosering zijn hoofdpijn, misselijkheid, braken, hypertensie en reflex bradycardie en psychotische toestanden. De hypertensie kan zo ernstig zijn dat deze leidt tot hersenbloeding of longoedeem. Hartritmestoornissen kunnen optreden, zoals ventriculaire extrasystolen en korte paroxysmale episodes van ventriculaire tachycardie.

Behandeling dient te bestaan uit symptomatische en ondersteunende maatregelen. De hypertensieve effecten kunnen behandeld worden met een alfa-adrenoceptor-antagonist, zoals fentolamine.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: cardiale stimulantia met uitzondering van hartglycosiden, ATC-code: C01CA06.

Fenylefrine is een krachtige vasoconstrictor waarvan de werking nagenoeg uitsluitend is gebaseerd op stimulatie van adrenerge alfa-1-receptoren. De arteriële vasoconstrictie gaat gepaard met veneuze vasoconstrictie. De krachtige arteriële vasoconstrictie zorgt voor een verhoging van de systemische vaatweerstand. Dit zorgt voor een verhoging van de bloeddruk, resulterend in reflex-bradycardie en vermindering van het hartminuutvolume. Fenylefrine werkt op de meeste vaatbedden, inclusief nier, long en splanchnus arteriën.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Distributie

Na intraveneuze toediening volgt het plasmaconcentratieprofiel van fenylefrine een bi-exponentiële afname met een snelle distributie (α -fase halfwaardetijd <5 min) van het centrale compartiment naar de periferie en eindorganen. Het steady-state distributievolume is ongeveer 340 liter.

Biotransformation

Fenylefrine wordt voornamelijk in de lever gemetaboliseerd; slechts 16% van de totale dosis wordt onveranderd in de urine uitgescheiden. Het primaire metabolisme is deaminatie door monoamineoxidase en resulteert in de belangrijkste metabooliet (m-hydroxy-amandelzuur). Dit vertegenwoordigt 57% van de totale dosis. Andere metaboolieten zijn ondergeschikt en bestaan uit sulfaat- en glucuronide-geconjugeerde producten (m-hydroxy-fenylglycolsulfaat, m-synephrinesulfaat en m-synephrineglucuronide). Geen van de metaboolieten zijn farmacologisch actief.

Eliminatie

Na toediening van een intraveneus infuus van fenylefrinehydrochloride, werd een effectieve halfwaardetijd van ongeveer 5 minuten waargenomen. De gemiddelde totale serumklaring is ongeveer 2100 ml/min. De terminale plasmahalfwaardetijd is 2,5 uur.

Ongeveer 80% van de totale dosis van intraveneus toegediende, radioactief-gelabelde fenylefrine wordt in de eerste 12 uur uitgescheiden in de urine en 86% in de eerste 48 uur. Zestien procent wordt onveranderd in de urine uitgescheiden na 48 uur.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er is geen bewijs van genotoxiciteit of carcinogeniciteit van fenylefrine.

Fenylefrine kan mogelijk embryo-foetale of perinatale toxiciteit bij dieren induceren.

Bij ratten resulteerde een hoge s.c. dosis van fenylefrine in een verminderde uteriene doorbloeding (86,8% reductie in ongeveer 15 minuten), met vertoning van foetotoxische en co-teratogene eigenschappen. In sommige dierstudies zijn sympaticomimetische amines teratogeen.

Een toegenomen frequentie van foetale groeivertraging en vroeggeboorte is gemeld bij de nakomelingen van zwangere konijnen die fenylefrine in hoge doseringen parenteraal toegediend hebben gekregen. Indien laat in de zwangerschap toegediend aan schapen, veroorzaakten vergelijkbare hoge doseringen fenylefrine acidose en hypoxemie bij de foetus.

Beschikbare humane gegevens bevestigen echter niet een toename in het aantal geboortefwijkingen na blootstelling aan fenylefrine tijdens de zwangerschap.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Natriumcitraat (E331)
Citroenzuur (E330)
Water voor injecties

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Fenylefrine oplossing voor injectie mag niet met andere geneesmiddelen worden gemengd.

6.3. Houdbaarheid

3 jaar

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Fenylefrine 50 µg/ml, oplossing voor injectie:

Ampullen van 10 ml (type I-glas); doos van 5
Ampullen van 10 ml (type I-glas); doos van 10
Ampullen van 10 ml (type I-glas); doos van 20
Ampullen van 10 ml (type I-glas); doos van 50
Ampullen van 10 ml (type I-glas); doos van 100

Fenylefrine 100 µg/ml, oplossing voor injectie:

Ampullen van 5 ml (type I-glas); doos van 5
Ampullen van 5 ml (type I-glas); doos van 10
Ampullen van 5 ml (type I-glas); doos van 20

Ampullen van 5 ml (type I-glas); doos van 50
Ampullen van 5 ml (type I-glas); doos van 100

Ampullen van 10 ml (type I-glas); doos van 5
Ampullen van 10 ml (type I-glas); doos van 10
Ampullen van 10 ml (type I-glas); doos van 20
Ampullen van 10 ml (type I-glas); doos van 50
Ampullen van 10 ml (type I-glas); doos van 100

Ampullen van 20 ml (type I-glas); doos van 5
Ampullen van 20 ml (type I-glas); doos van 10
Ampullen van 20 ml (type I-glas); doos van 20
Ampullen van 20 ml (type I-glas); doos van 50

Injectieflacon van 50 ml (type II-glas); doos van 1
Injectieflacon van 50 ml (type II-glas); doos van 12
Injectieflacon van 50 ml (type II-glas); doos van 24
Injectieflacon van 50 ml (type II-glas); doos van 48

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Added Pharma B.V.
Obrechtstraat 43
5344 AT Oss
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 117234, Fenylefrine Added Pharma 50 microgram/ml oplossing voor injectie
RVG 117236, Fenylefrine Added Pharma 100 microgram/ml oplossing voor injectie

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31 augustus 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7; 4 juli 2017.