
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Biorphen 0,1 mg/ml, oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oplossing voor injectie/infusie bevat 0,1 mg fenylefrinehydrochloride overeenkomend met 0,08 mg fenylefrine.

1 ampul van 5 ml bevat 0,5 mg fenylefrinehydrochloride overeenkomend met 0,4 mg fenylefrine.

1 injectieflacon van 50 ml bevat 5 mg fenylefrine-hydrochloride overeenkomend met 4 mg fenylefrine.

Hulpstoffen met bekend effect:

1 ampul van 5 ml bevat 0,77 mmol (of 17,7 mg) natrium.

Elke injectieflacon van 50 ml bevat 7,7 mmol (of 177 mg) natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie/infusie.

Heldere kleurloze oplossing vrij van zichtbare deeltjes.

pH 3,0-5,0.

Osmolariteit: 270 tot 300 mOsm/l.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Biorphen is geïndiceerd bij volwassenen voor de behandeling van hypotensie tijdens spinale, epidurale of algemene anesthesie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Intraveneuze bolusinjectie:

Normale dosis is 50 µg fenylefrine, wat kan worden herhaald tot het gewenste effect wordt verkregen.

Bij ernstige hypotensie mag de dosis verhoogd worden maar 100 µg per bolus niet overschrijden.

Continue infusie:

Startdosis is 25 tot 50 µg/min fenylefrine. De dosering kan worden verhoogd of verlaagd om de systolische bloeddruk rond de normaalwaarde te houden. Doseringen tussen 25 en 100 µg/min zijn doorgaans effectief.

Patiënten met nierinsufficiëntie

Lagere dosissen Biorphen kunnen nodig zijn bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Patiënten met leverinsufficiëntie:

Hogere dosissen Biorphen kunnen nodig zijn bij patiënten met levercirrose.

Oudere patiënten:

Behandeling van oudere patiënten dient met zorg uitgevoerd te worden.

Pediatrische patiënten:

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

Wijze van toediening

Biorphen 0,1 mg/ml, oplossing voor injectie/infusie, voor langzame intraveneuze injectie of intraveneuze infusie.

Biorphen 0,1 mg/ml, oplossing voor injectie/infusie, mag uitsluitend worden toegediend door beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg met een passende training en relevante ervaring.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Fenylefrine mag niet toegediend worden aan patiënten met ernstige hypertensie of perifere vasculaire aandoeningen. Dit kan leiden tot ischemie met een risico op het ontstaan van gangreen of vasculaire trombose.

In combinatie met indirect werkende sympathomimetica: risico op vasoconstrictie en/of hypertensieve crisis (zie rubriek 4.5).

In combinatie met alfa-sympathomimetica (oraal en/of nasaal gebruik: risico op vasoconstrictie en/of hypertensieve crisis (zie rubriek 4.5).

In combinatie met niet-selectieve monoamine-oxidaseremmers (MAO-remmers) (of binnen 2 weken na het beëindigen ervan) vanwege het risico op paroxysmale hypertensie en mogelijk fatale hyperthermie (zie rubriek 4.5).

Biorphen mag niet gebruikt worden bij patiënten met ernstige hyperthyroïdie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De arteriële bloeddruk dient tijdens de behandeling gecontroleerd te worden.

Biorphen dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met:

- diabetes,
- arteriële hypertensie,
- aneurysma,
- ongecontroleerde hyperthyroïdie,
- coronair hartfalen en chronische hartproblemen,
- bradycardie,
- gedeeltelijke hartblokkade,
- tachycardie,
- aritmieën,
- angina pectoris (fenylefrine kan angina versnellen of verergeren bij patiënten met coronaire arteriële afwijkingen en een voorgeschiedenis van angina),
- niet ernstige perifere vasculaire insufficiëntie,
- gesloten-hoekglaucoom.

Biorphen kan een reductie van de cardiale output induceren. Daarom dient er zeer voorzichtig gehandeld te worden bij de toediening aan patiënten met arteriosclerose, ouderen en patiënten met verminderde cerebrale of coronaire circulatie. Bij patiënten met een verminderde cardiale output of met coronaire vasculaire afwijkingen dienen de vitale orgaanfuncties nauwlettend gecontroleerd te worden en dient een dosisverlaging overwogen te worden wanneer de systemische bloeddruk de ondergrens van de streefwaarde nadert.

Bij patiënten met ernstig hartfalen of cardiale shock, kan Biorphen een verergering van de hartafwijking veroorzaken als gevolg van de geïnduceerde vasoconstrictie (verhoging van de nabelasting van de hartspier).

Bijzondere aandacht dient er geschonken te worden aan fenylefrine injectie om extravasatie te voorkomen, omdat dit weefselnecrose kan veroorzaken.

Lagere dosissen kunnen nodig zijn bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Hogere dosissen kunnen nodig zijn bij patiënten met levercirrose.

De toediening van dit geneesmiddel, in combinatie met de volgende geneesmiddelen wordt niet aanbevolen omwille van het risico op vasoconstrictie en/of hypertensieve crisis geassocieerd met het indirect sympathomimetische effect (zie rubriek 4.5):

- dopaminerge ergot alkaloiden (bromocriptine, cabergoline, lisuride of pergolide) of vasoconstrictoren (dihydroergotamine, ergotamine, of methysergide, methylergometrine)
- in combinatie met linezolid

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gecontra-indiceerde combinaties (zie rubriek 4.3)

- Niet-selectieve monoamine-oxidaseremmers (MAO-remmers) (iproniazid, nialamide): risico op paroxysmale hypertensie, mogelijk fatale hyperthermie. Als gevolg van de lange werkingsduur van MAO-remmers is deze interactie nog mogelijk tot 15 dagen na het stopzetten van de MAO-remmers.
- Indirecte sympathomimetica (efedrine, methylfenidaat, pseudoefedrine): risico op vasoconstrictie en/of hypertensieve crisis.
- Alfa-sympathomimetica (oraal en/of nasaal gebruik) (etilefrine, midodrine, nafazoline, oxymetazoline, synefrine, tetryzoline, tuaminoheptaan, tymazoline): risico op vasoconstrictie en/of hypertensieve crisis.

Af te raden combinaties (zie rubriek 4.4)

- Dopaminerge ergot alkaloiden (bromocriptine, cabergoline, lisuride en pergolide): risico op vasoconstrictie en/of hypertensieve crisis.
- Vasoconstrictor ergot alkaloiden (dihydroergotamine, ergotamine, methylergometrine, methysergide): risico op vasoconstrictie en/of hypertensieve crisis.
- Linezolid: risico op vasoconstrictie en/of hypertensieve crisis.
- Tricyclische antidepressiva (desipramine, imipramine, nortriptyline): risico op paroxysmale hypertensie met mogelijke aritmieën (remming van toevoer van adrenaline of noradrenaline in de sympathische vezels).
- Noradrenerge-serotoninerge antidepressiva (milnacipran, venlafaxine): risico op paroxysmale hypertensie met mogelijke aritmieën (remming van toevoer van adrenaline of noradrenaline in de sympathische vezels).
- Selectieve type A monoamine-oxidase remmers (MAO-remmers) (moclobemide, toloxatone): risico op vasoconstrictie en/of hypertensieve crisis.
- Guanethidine en aanverwante stoffen: aanzienlijke stijging van bloeddruk (hyperreactiviteit verbonden aan de vermindering van sympathische tonus en/of remming in de toevoer van

adrenaline of noradrenaline in sympathische vezels). Indien de combinatie niet voorkomen kan worden, gebruik dan voorzichtig lagere doseringen van de sympathomimetica.

- Cardiale glycosiden, quinidine: verhoogd risico op aritmieën.
- Vluchtige halogene anesthetica (desfluraan, enfluraan, halothaan, isofluraan, methoxyfluraan, sevofluraan): risico op perioperatieve hypertensieve crisis en aritmieën.

Combinaties die voorzorgsmaatregelen bij gebruik vereisen

Oxytocica: Het effect van vaatvernauwende aminen kan verhoogd worden. Daarom kunnen sommige oxytocica een ernstige aanhoudende hypertensie veroorzaken en beroertes kunnen optreden in de periode na de bevalling.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De veiligheid van fenylefrine tijdens de zwangerschap is niet vastgesteld. Dieronderzoeken geven onvoldoende resultaat met betrekking tot effecten op zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling. Het potentiële risico voor mensen is onbekend. Fenylefrine dient niet tijdens de zwangerschap gebruikt te worden, tenzij strikt noodzakelijk.

Borstvoeding

Kleine hoeveelheden fenylefrine worden uitgescheiden in de moedermelk. De toediening van vasoconstrictoren aan de moeder stelt het kind bloot aan risico op cardiovasculaire en neurologische effecten. Fenylefrine dient niet tijdens de borstvoeding gebruikt te worden, tenzij het potentiële voordeel opweegt tegen het potentiële risico.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot vruchtbaarheid na blootstelling aan fenylefrine (zie rubriek 5.3).

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

Niet relevant.

4.8 Bijwerkingen

De meeste bijwerkingen van fenylefrine zijn dosisafhankelijk en een gevolg van het verwachte farmacodynamisch profiel.

De meest voorkomende bijwerkingen zijn bradycardie, perioden van hypertensie, misselijkheid en braken. Hypertensie komt vaker voor bij hoge dosis.

Lijst met bijwerkingen

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

Stelsel Orgaanklasse	Bijwerking
Immuunsysteemaandoeningen	Hypersensitiviteit
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verstoord glucosemetabolisme
Psychische stoornissen	Euforie, agitatie, angst, psychotische toestand, verwardheid
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn, tintelingen, drukkend gevoel in het hoofd, nervositeit, slapeloosheid, paraesthesie, trillen
Oogaandoeningen	Mydriase, verergering van reeds bestaande gesloten-hoekglaucoom

Systeem Orgaanklasse	Bijwerking
Hartaandoeningen	Reflexbradycardie, aritmie, tachycardie, hartaanval, angina pectoris, hartkloppingen, myocardiale ischemie
Bloedvataandoeningen	Cerebrale bloeding, hypertensie, hypotensie met duizeligheid, flauwte, blozen, koude huid, bleekheid
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Dyspneu, pulmonair oedeem
Maagdarmstelselaandoeningen	Braken, speekselvloed, misselijkheid
Huid- en onderhuidaandoeningen	Diaforese, pilo-erectie, zweten, bleek worden van de huid
Nier- en urinewegaandoeningen	Mictieproblemen, urineretentie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Huidnecrose ter hoogte van de injectieplaats bij extravasatie

Melden 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

Overdosering kan leiden tot ventriculaire extrasystolen en korte paroxysmale perioden van ventriculaire tachycardie, een drukkend gevoel in het hoofd en tintelingen van de ledematen. Symptomen van overdosering bestaan uit hoofdpijn, misselijkheid, hypertensie en reflexbradycardie en andere cardiale aritmieën.

Mocht een te hoge bloeddruk optreden, kan dit onmiddellijk verlaagd worden door het toedienen van een alfa-adrenoceptorblokker (b.v. fentolamine, 5 tot 60 mg i.v. gedurende 10-30 minuten, herhaald indien nodig). Reflexbradycardie kan worden verwacht bij een significante stijging van de bloeddruk.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Cardiale stimulantia, uitgezonderd cardiale glycosiden. Adrenerge en dopaminerge middelen. ATC-code: C01C A06.

Werkingsmechanisme

Fenylefrine werkt bijna exclusief via stimulatie van de alfa-adrenerge receptoren. Bij therapeutische doseringen heeft het geneesmiddel geen substantieel stimulerend effect van de bèta-adrenerge receptoren van het hart (beta 1-adrenerge receptoren). Substantiële activering van deze receptoren kan verkregen worden wanneer hogere doseringen worden toegediend.

Fenylefrine stimuleert niet de beta-adrenerge receptoren van de bronchi of perifere bloedvaten (bèta 2-adrenerge receptoren). Het wordt aangenomen dat de alfa-adrenerge effecten het gevolg zijn van de inhibitie van de productie van cyclisch adenosine-3',5'-monofosfaat (cAMP) door remming van het enzyme adenylyclase, terwijl de bèta-adrenerge effecten het gevolg zijn van de stimulering van adenylyclase-activiteit. Fenylefrine heeft ook een indirect effect door vrijgave van norepinefrine van zijn opslaglocaties.

Farmacodynamische effecten

De werking van fenylefrine heeft vooral een invloed op het cardiovasculair systeem. Parenterale toediening veroorzaakt een stijging van de systolische en diastolische druk. Bij de pressorrespons op

fenylefrine is een duidelijke reflexbradycardie die kan worden geblokkeerd door atropine; na atropine verhogen hoge doseringen van het geneesmiddel de hartslag slechts licht. Cardiale output is licht afgenomen en perifere weerstand is aanzienlijk toegenomen. Circulatietijd is enigszins verlengd en veneuze druk is iets toegenomen; veneuze vernauwing is niet gemarkeerd. De meeste vaatbedden zijn vernauwd; renale splanchnische, cutane en ledemaatbloedstromen zijn verminderd maar coronaire bloedstroom is toegenomen. Longvaten zijn vernauwd en de arteriële longdruk wordt verhoogd.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Fenylefrine is een sterke vasoconstrictor die bijna exclusief werkt via stimulatie van de alfa 1-adrenerge receptoren. Een dergelijke arteriële vasoconstrictie, ook vergezeld van veneuze vasoconstrictie, zorgt voor een verhoging van de bloeddruk en bradycardiëreflex en de pressoractiviteit is zwakker dan die van noradrenaline maar van langere duur. Het wordt parenteraal gebruikt bij de behandeling van hypotensieve toestanden, zoals die worden aangetroffen tijdens falen van de bloedsomloop, algemene of spinale anesthesie of door geneesmiddelen veroorzaakte hypotensie. In veel gepubliceerde klinische onderzoeken werd fenylefrine gebruikt bij zwangere vrouwen met een laag risico die spinale anesthesie ondergingen tijdens de bevalling met keizersnede. Fenylefrine, toegediend om de bloeddruk van de moeder in de buurt van de normaalwaarde te houden, verminderde de incidentie van misselijkheid en braken zonder foetale acidose te veroorzaken. De krachtige arteriële vasoconstrictie resulteert in een toename van de weerstand van de ventriculaire ejectiefractie (verhoogde afterload). Wat resulteert in een vermindering van de cardiale output, dit is minder uitgesproken bij gezonde mensen, maar kan worden verergerd in het geval van eerder hartfalen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie

Het distributievolume van een eenmalige dosis is 340 liter.

Eliminatie

Fenylefrine wordt voornamelijk uitgescheiden via de nieren als m-hydroxy amandelzuur en fenolverbindingen.

Na subcutane of intramusculaire injectie, duurt het 10 tot 15 minuten alvorens fenylefrine werkzaam is. Subcutane en intramusculaire injecties zijn respectievelijk werkzaam voor ongeveer één en maximaal twee uur.

De duur is 20 minuten na intraveneuze toediening.

Plasma-eiwitbinding is onbekend.

Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar bij bijzondere patiëntenpopulaties.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen preklinische gegevens met relevantie voor de beoordeling van de veiligheid, anders dan die reeds vermeld zijn in deze samenvatting van productkenmerken.

Er zijn geen preklinische gegevens over vruchtbaarheid en effecten op de voortplanting na blootstelling aan fenylefrine.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

natriumchloride

zoutzuur (voor pH-aanpassing)

water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Biorphen mag niet gemengd worden met alkalische oplossingen, ijzerzouten en andere metalen, natriumfenytoïne en oxidatiemiddelen.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ampullen: 3 jaar.

Injectieflacon: 30 maanden.

Na openen onmiddellijk gebruiken.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Biorphen 0,1 mg/ml, oplossing voor injectie/infusie.

Type I één punt gesneden kleurloos glas 5 ml ampullen.

Doos met 10 ampullen die 5 ml oplossing voor injectie/infusie bevatten.

Type I transparant kleurloos glas 50 ml injectieflacon.

Doos met 1 injectieflacon die 50 ml oplossing voor injectie/infusie bevat.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Verdunning voor de injectie/infusie van Biorphen 0,1 mg/ml is niet nodig.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Sintetica GmbH
Albersloher Weg 11
48155 Münster
Duitsland

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

RVG 124767

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 september 2020

Datum van laatste verlenging: 19 september 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 8 december 2021