

 17. december 2021

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Biorphen, injektionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

31590

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Biorphen

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 ml injektionsvæske, opløsning indeholder 10 mg phenylephrin hydrochlorid svarende til 8,2 mg phenylephrin.

En ampul med 1 ml indeholder 10 mg phenylephrin hydrochlorid svarende til 8,2 mg phenylephrin

Hjælpestoffer med kendt virkning:

En ampul med 1 ml indeholder 0,103 mmol (eller 2,36 mg) natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, opløsning

En klar farveløs opløsning uden synlige partikler.

pH 3,0-5,0.

Osmolaritet: 270 til 300 mOsm/l.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Biorphen er indiceret til voksne til behandling af hypotension under spinal, epidural eller generel anæstesi.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering*:*

*Voksne*

Biorphen 10 mg/ml injektionsvæske, opløsning kan gives subkutant eller intramuskulært ved doser på 2 til 5 mg phenylephrin og ved yderligere doser på 1 til 10 mg ved behov afhængigt af respons.

Alternativt kan 8,2 mg phenylephrin (1 ml Biorphen 10 mg/ml injektionsvæske, opløsning) fortyndet i 500 ml glucose 5 % eller natriumchlorid 0,9 % gives ved intravenøs infusion. Den initiale dosis er 25 til 50 μg/min phenylephrin.

Dosis kan øges eller sænkes for at holde det systoliske blodtryk tæt på normalværdien. Doser mellem 25 og 100 µg/min er som regel effektive.

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Lavere doser af Biorphen kan være påkrævet hos patienter med nedsat nyrefunktion.

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Højere doser af Biorphen kan være påkrævet hos patienter med levercirrose.

*Ældre patienter*

Biorphen bør anvendes med forsigtighed til ældre.

*Pædiatrisk population*

Phenylephrins sikkerhed og virkning hos børn er ikke blevet fastlagt. Der foreligger inden data.

Administration*:*

Biorphen 10 mg/ml injektionsvæske, opløsning, til subkutan eller intramuskulær injektion. Biorphen 10 mg/ml injektionsvæske, opløsning bør kun gives af sundhedspersonale med den rette uddannelse og relevante erfaring.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Phenylephrin bør ikke gives til patienter med svær hypertension eller perifer vaskulær sygdom.
Dette kan føre til iskæmi med risiko for gangræn eller vaskulær trombose.

I kombination med indirekte virkende sympatomimetiske stoffer: risiko for karforsnævring og/eller hypertensiv krise (se pkt. 4.5)

I kombination med alfa-sympatomimetiske stoffer (oral og/eller nasal brug): risiko for karforsnævring og/eller hypertensiv krise (se pkt. 4.5).

I kombination med ikke-selektive monoaminooxidasehæmmere (MAO-hæmmere) (eller inden for 2 uger efter deres seponering): risiko for paroxysmal hypertension og eventuel fatal hypertermi (se pkt. 4.5).

Biorphen bør ikke gives til patienter med alvorlig hyperthyreoidisme.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Det arterielle blodtryk bør overvåges under behandlingen.

Biorphen bør gives med forsigtighed til patienter med:

* diabetes
* arteriel hypertension
* aneurysma
* ukontrolleret hyperthyroidisme
* coronar hjertesygdom og kronisk hjertelidelse
* bradycardi
* partiel hjerteblokering
* tachycardi
* dysrytmi
* angina pectoris (phenylephrin kan føre til udvikling eller forværring af angina hos patienter med iskæmisk hjertelidelse og tidligere angina)
* ikke-alvorlig perifer vaskulær insufficiens
* vinkelblokglaukom.

Biorphen kan inducere en nedsættelse af cardiac output. Biorphen bør derfor gives med ekstrem forsigtighed hos patienter med atherosklerose, hos ældre og hos patienter med svækket cerebral eller coronar cirkulation.

Hos patienter med nedsat cardiac output eller hjertekarsygdom skal funktionen af de vitale organer overvåges nøje, og dosisnedsættelse skal overvejes, når det systemiske blodtryk er i nærheden af den nedre ende af måleintervallet.

Hos patienter med alvorligt hjertesvigt eller cardiogent shock kan Biorphen forårsage forværret hjertesvigt som følge af den inducerede vasokonstriktion (øget afterload).

Særlig opmærksomhed bør udvises ved phenylephrininjektion for at undgå ekstravasation, da dette kan forårsage vævsnekrose.

Lavere doser kan være påkrævet hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Højere doser kan være påkrævet hos patienter med levercirrose.

Administration af dette lægemiddel samtidig med følgende lægemidler anbefales ikke som følge af den risiko for vasokonstriktion og/eller hypertensiv krise, der er forbundet med dets indirekte sympatomimetiske virkning (se pkt. 4.5):

* dopaminergiske ergotalkaloider (bromocriptin, carbergolin, lisurid eller pergolid) eller vasokonstriktorer (dihydroergotamin, ergotamin, methysergid eller methylergometrin)
* i kombination med linezolid.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. ml, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Se pkt. 2 for hensyn, der skal tages i forbindelse med patienter på en kontrolleret natriumdiæt.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Kombinationer, der er kontraindicerede (se pkt. 4.3)

* Ikke-selektive monoaminooxidasehæmmere (MAO-hæmmere) (iproniazid og nialamid): risiko for paroxysmal hypertension og eventuelt fatal hypertermi. Som følge af MAO-hæmmeres lange virkningstid er denne interaktion stadig mulig 15 dage efter seponering af MAO-hæmmerne.
* Indirekte sympatomimetiske stoffer (ephedrin, methylphenidat eller pseudoephedrin): risiko for vasokonstriktion og/eller hypertensiv krise.
* Alfasympatomimetiske stoffer (peroral og/eller nasal anvendelse) (etilefrin, midodrin, naphazolin, oxymetazolin, synephrin, tetryzolin, tuaminoheptan eller tymazolin): risiko for vasokonstriktion og/eller hypertensiv krise.

Kombinationer, der ikke anbefales (se pkt. 4.4)

* Dopaminergiske ergot-alkaloider (bromocriptin, carbergolin, lisurid eller pergolid): risiko for vasokonstriktion og/eller hypertensiv krise.
* Vasokonstriktor ergot-alkaloider (dihydroergotamin, ergotamin, methylergometrin eller methysergid): risiko for vasokonstriktion og/eller hypertensiv krise.
* Linezolid: risiko for vasokonstriktion og/eller hypertensiv krise.
* Tricykliske antidepressiva (desipramin, imipramin og nortriptylin): risiko for paroxysmal hypertension med mulighed for dysrytmi (hæmning af optagelse af adrenalin eller noradrenalin i sympatiske fibre).
* Noradrenerge-serotonerge antidepressiva (minalcipram og venlafaxin): risiko for paroxysmal hypertension med mulighed for dysrytmi (hæmning af optagelse af adrenalin eller noradrenalin i sympatiske fibre).
* Selektiv type A-monoaminooxidasehæmmere (MAO-hæmmere) (moclobemid og toloxatan): risiko for vasokonstriktion og/eller hypertensiv krise.
* Guanethidin og relaterede produkter: væsentlig stigning i blodtryk (hyperreaktivitet forbundet med reduktionen i sympatisk tone og/eller (hæmning af optagelse af adrenalin eller noradrenalin i sympatiske fibre). Hvis kombinationen ikke kan undgås, anvendes lavere doser af sympatomimetiske stoffer med forsigtighed.
* Cardioglycosider og quinidin: øget risiko for dysrytmi.
* Halogenerede, flygtige anæstetika (desfluran, enfluran, halothan, isofluran, methoxyfluran og sevofluran): risiko for perioperativ hypertensiv krise og dysrytmi.

Kombinationer, der kræver forsigtighed

Oxytoksiske stoffer: Virkningen af presso-aktive sympatomimetiske aminer potentieres. Visse oxytoksiske stoffer kan derfor forårsage svær vedvarende hypertension, og der kan opstå blodpropper i hjernen post-partum.

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Phenylephrins sikkerhed under graviditet er ikke blevet fastlagt. Dyreforsøg er utilstrækkelige med hensyn til virkningerne på graviditet, embryonal/føtal udvikling, partus eller postnatal udvikling. Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Phenylephrin bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er strengt nødvendigt.

Amning

Små mængder phenylephrin udskilles i human mælk. Administrationen af vasokonstriktorer til moderen udsætter barnet for kardiovaskulære og neurologiske virkninger. Phenylephrin bør ikke anvendes under amning, medmindre de potentielle fordele opvejer den potentielle risiko.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om fertilitet efter eksponering for phenylephrin (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke relevant.

**4.8 Bivirkninger**

De fleste bivirkninger af phenylephrin er dosisafhængige og en følge af den forventede farmakodynamiske profil.

De mest almindelige bivirkninger er bradycardi, hypertensive episoder, kvalme og opkastning. Hypertension optræder hyppigere ved høje doser.

Liste over bivirkninger

Hyppighed: ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra de tilgængelige data).

| **Systemorganklasse** | **Bivirkning** |
| --- | --- |
| Immunsystemet | Hypersensitivitet |
| Metabolisme og ernæring | Unormalt glucosestofskifte |
| Psykiske forstyrrelser  | Eufori, agitation, angst, psykotiske tilstande, forvirring |
| Nervesystemet  | Hovedpine, snurren, fyldt hoved, nervøsitet, søvnløshed, paræstesi, rystelser |
| Øjne | Mydriasis, forværring af eksisterende vinkelblokglaukom  |
| Hjerte  | Refleks bradycardi, dysrytmi, tachycardi, hjertestop, anginasmerte, palpitationer, myokardieiskæmi |
| Vaskulære sygdomme  | Hjerneblødning, hypertension, hypotension med svimmelhed, besvimelse, rødmen, kold hud, bleghed |
| Luftveje, thorax og mediastinum  | Dyspnø, lungeødem |
| Mave-tarmkanalen  | Opkastning, hypersalivation, kvalme |
| Hud og subkutane væv | Diaforese, hårrejsning, svedudbrud, blegning af hud |
| Nyrer og urinveje | Vandladningsproblemer, urinretention |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet  | Ektravasationsnekrose på injektionsstedet  |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Overdosering kan inducere ventrikulære ekstrasystoler og kort paroxystisk ventrikulær tachycardi, en følelse af fyldt hoved og snurren i arme og ben. Symptomer på overdosering omfatter hovedpine, opkastning, hypertension og refleks bradycardi og andre former for hjertedysrytmi.

Hvis blodtrykket stiger kraftigt, kan det umiddelbart afhjælpes med en a-blokker med adrenerge virkning (f.eks. phentolamin, 5 til 60 mg i.v. over 10-30 minutter gentaget efter behov). Refleks bradycardi kan forventes ved en markant blodtryksstigning.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: C 01 CA 06. Hjertestimulerende midler, ekskl. Cardioglycosider, Adrenerge og dopaminerge stoffer.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

Phenylephrin virker primært gennem en direkte påvirkning af de alfa-adrenerge receptorer. I terapeutiske doser har lægemidlet ingen betydelig stimulerende virkning på hjertets beta-adrenerge receptorer (beta1-adrenerge receptorer), men en markant aktivering af disse receptorer kan ske ved større doser. Phenylephrin stimulerer ikke bronkiernes eller de perifere blodkars beta-adrenerge receptorer (beta2-adrenerge receptorer). Det formodes, at de alfa-adrenerge virkninger er resultatet af hæmningen af produktionen af cyklisk adenosin-3',5'-monophosphat (cAMP) gennem hæmningen af enzymet adenyl cyclase, mens de beta-adrenerge virkninger er resultatet af stimuleringen af aktiviteten for adenyl cyclase. Phenylephrin har også en indirekte virkning, idet det frigiver norepinephrin fra dets depoter.

Farmakodynamiske virkninger

Phenylephrin indvirker primært på det kardiovaskulære system. Parenteral administration medfører en stigning i de systoliske og diastoliske blodtryk. Sammen med pressor­responsen på phenylephrin er der en markant refleks bradycardi, der kan blokeres af atropin. Efter atropin medfører store doser af lægemidlet kun en let forøgelse af pulsen. Cardiac output falder let, og den perifere resistens øges betydeligt. Cirkulationstiden er let forlænget, og det venøse tryk er let forhøjet. Venøs konstriktion er ikke markant. De fleste blodkar indsnævres, de renale splanchniske blodstrømme samt blodstrømmene i hud og ekstremiteter reduceres, men den coronare blodstrøm øges. De pulmonale kar indsnævres, og det pulmonale arterielle blodtryk øges.

Klinisk virkning og sikkerhed

Phenylephrin er en potent vasokonstriktor, der næsten udelukkende virker gennem stimulering af alfa 1-adrenerge receptorer. Sådan arteriel vasokonstriktion, også ledsaget af venøs vasokonstriktion, medfører en stigning i blodtrykket, og refleks bradycardi og dets pressoraktivitet er svagere end for noradrenalin, men af længere varighed. Det bruges parenteralt til behandling af hypotensive tilstande som dem, der opstår under cirkulationssvigt, generel eller spinal anæstesi eller lægemiddelinduceret hypotension. I mange offentliggjorte kliniske studier er phenylephrin blevet anvendt hos gravide kvinder med lav risiko, som modtog spinal anæstesi under kejsersnit.

Phenylephrin gjorde det muligt at holde moderens blodtryk nær baseline og reducerede forekomsten af kvalme og opkastning uden at medføre føtal acidose.

Den potente arterielle vasokonstriktion fører til øget resistens i den ventrikulære uddrivningsfraktion (øget afterload), hvilket fører til en reduktion af cardiac output, som er mindre udtalt hos raske personer, men som kan forværres i tilfælde af tidligere hjertesvigt.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Fordeling

Distributionsvolumen efter en enkelt dosis er 340 l.

Elimination

Phenylephrin udskilles i det væsentlige af nyrerne som m-hydroxymandelsyre og fenol konjugater.

Ved subkutan eller intramuskulær injektion går der 10 til 15 minutter, inden phenylephrin virker. Subkutane og intramuskulære injektioner er virksomme i op til henholdsvis en og to timer.

Varigheden er 20 minutter efter intravenøs administration.

Plasmaproteinbinding er ukendt.

Der foreligger ingen data om de farmakokinetiske egenskaber hos specielle populationer.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Der foreligger ingen prækliniske data, der er relevant for sikkerheden, ud over produktresuméet.

Der foreligger ingen prækliniske data om fertilitet og virkningen på reproduktion efter eksponering for phenylephrin.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumchlorid, hydrogenchlorid (til pH-justering) og vand til injektion.

**6.2 Uforligeligheder**

Biorphen er uforligeligt med alkaliske opløsninger, jernsalte og andre metaller, phenytoinnatrium og oxiderende stoffer.

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

Skal anvendes umiddelbart efter åbning.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke nedfryses.

Opbevaringsforhold efter fortynding og åbning af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

2 ml ampuller af type I, klart farveløst glas med one point cut.

Pakningsstørrelser: Æske med 10 ampuller, der indeholder 1 ml injektionsvæske.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Biorphen 10 mg/ml fortyndingsanvisninger:

1 ml Biorphen 10 mg/ml injektionsvæske kan alternativt fortyndes i 500 ml glucose
50 mg/ml (5%) eller natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) og kan gives ved intravenøs infusion.

Kun til engangsbrug.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sintetica GmbH

Albersloher Weg 11

48155 Münster

D-63739

Tyskland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

62547

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

17. december 2019

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

17. december 2021