

3. januar 2019

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Fenylefrin "Unimedic", koncentrat til injektions-/infusionsvæske, opløsning**

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

29860

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Fenylefrin "Unimedic"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 ml Fenylefrin "Unimedic" 10 mg/ml, koncentrat til injektions- og infusionsvæske, opløsning indeholder phenylephrinhydrochlorid svarende til 10 mg phenylephrin.

Hver 2 ml ampul (indeholdende 1 ml opløsning) med Fenylefrin "Unimedic" 10 mg/ml phenylephrin indeholder phenylephrinhydrochlorid svarende til 10 mg phenylephrin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver 2 ml ampul (indeholdende 1 ml opløsning) indeholder 0,2 mmol (3,7 mg) natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Koncentrat til injektions- og infusionsvæske, opløsning

Klar og farveløs opløsning.

pH: 4,5-6,5.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Behandling af hypotension i forbindelse med spinal- og epiduralanæstesi og generel anæstesi.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

**Dosering**

Skal administreres som intravenøs injektion eller infusion. I det omfang det er muligt med den pågældende opløsning og beholder, bør parenterale lægemidler inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration.

Dette produkt skal administreres efter passende fortynding. For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

Voksne

*Intravenøse bolusinjektioner*

Initialt gives gentagne bolusdoser på 50 til 100 mikrogram (1-2 ml af 50 mikrogram/ml fortyndet opløsning eller 0,5-1 ml af 100 mikrogram/ml fortyndet opløsning), indtil den ønskede virkning er opnået, og før den kontinuerlige infusion påbegyndes. (For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6).

*Kontinuerlig infusion*

Der kan forekomme store dosisvariationer. Startdosis ligger normalt inden for intervallet 25 til 50 mikrogram/min. Doserne kan efterfølgende øges eller reduceres for at opretholde det systoliske blodtryk tæt på normalværdien (målværdien). Doser mellem 25 og 100 mikrogram/min er vurderet effektive.

Hvis det er nødvendigt med doser højere end 50 mikrogram/min, eller ved tendens til refleksbradykardi, bør der skiftes til et andet vasopressivt lægemiddel.

Blodtrykket skal monitoreres regelmæssigt.

Nedsat nyrefunktion

Det kan være nødvendigt med lavere doser af phenylephrin til patienter med nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Det kan være nødvendigt med højere doser af phenylephrin til patienter med levercirrose.

Ældre patienter

Der skal udvises forsigtighed ved behandling af ældre patienter.

Pædiatrisk population

Phenylephrins sikkerhed og virkning hos børn er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

**Administration**Parenteral administration.

Koncentrat til fortynding til injektion og infusion.

Fenylefrin "Unimedic" 10 mg/ml må kun administreres af sundhedspersonale med passende oplæring og relevant erfaring.

Kontrollér, at kanylen anlægges korrekt, og undgå ekstravasation pga. risiko for vævsskader/iskæmi.

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

**4.3 Kontraindikationer**

Phenylephrin må ikke anvendes

- til patienter med overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

- til patienter med svær hypertension eller perifer vaskulær sygdom grundet risikoen for iskæmisk gangræn eller vaskulær trombose.

- i kombination med non-selektive monoaminooxidasehæmmere (MAO-hæmmere) (eller inden for 2 uger efter seponering af disse) grundet risikoen for paroksysmal hypertension og muligvis fatal hypertermi (se pkt. 4.5).

- til patienter med svær hyperthyroidisme.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Det arterielle blodtryk skal monitoreres under behandlingen.

Phenylephrin skal administreres med forsigtighed til patienter med

* diabetes mellitus
* arteriel hypertension
* ukontrolleret hyperthyroidisme
* hjerte-kar-sygdom og kroniske hjertelidelser
* ikke-alvorlig perifer vaskulær insufficiens
* bradykardi
* partielt hjerteblok
* takykardi
* arytmier
* angina pectoris (phenylephrin kan fremskynde eller forværre angina hos patienter med hjerte-kar-sygdom og angina i anamnesen)
* aneurisme
* lukket-vinkel glaukom.

Phenylephrin kan inducere et fald i minutvolumen. Phenylephrin skal derfor administreres med forsigtighed til patienter med arteriosklerose, ældre patienter og patienter med nedsat cerebral eller koronar cirkulation. Hos patienter med nedsat minutvolumen eller hjerte-kar-sygdom skal vitale organfunktioner monitoreres nøje. Dosisreduktion skal overvejes, hvis den laveste systemiske blodtryksgrænse næsten er nået.

Hos patienter med alvorligt hjertesvigt eller kardiogent shock kan phenylephrin forårsage en forværring af hjertesvigtet, idet lægemidlet inducerer vasokonstriktion (øget afterload).

Der skal udvises særlig omhu ved injektion af phenylephrin for at undgå ekstravasation, fordi dette kan medføre vævsnekrose.

Hver 2 ml ampul (indeholdende 1 ml opløsning) indeholder 0,2 mmol (3,7 mg) natrium pr. ampul, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

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

**Kontraindicerede kombinationer (se pkt. 4.3)**

Non-selektive monoaminooxidasehæmmere (MAO-hæmmere) (iproniazid, nialamid)

Paroksysmal hypertension, hypertermi, muligvis fatal. Idet MAO-hæmmere har en lang virkningstid, er denne interaktion stadig mulig 15 dage efter seponering af MAO-hæmmere.

**Kombinationer, som frarådes**

Dopaminerge sekalealkaloider (bromocriptin, carbergolin, lisurid, pergolid):   
Risiko for vasokonstriktion og/eller hypertensiv krise.

Vasokonstriktoriske sekalealkaloider (dihydroergotamin, ergotamin, methylergometrin, methylsergid)  
Risiko for vasokonstriktion og/eller hypertensiv krise.

Tricykliske antidepressiva (f.eks. imipramin)   
Paroksysmal hypertension med risiko for arytmier (hæmning af adrenalins eller noradrenalins indtrængen i de sympatiske fibre).

Noradrenerge-serotonerge antidepressiva (minalcipram, venlafaxin)  
Paroksysmal hypertension med risiko for arytmier (hæmning af adrenalins eller noradrenalins indtrængen i de sympatiske fibre).  
  
Selektive type A monoaminooxidasehæmmere (MAO-hæmmere) (moclobemid, toloxaton)

Risiko for vasokonstriktion og/eller hypertensiv krise.

Linezolid  
Risiko for vasokonstriktion og/eller hypertensiv krise.

Guanethidin og relaterede produkter  
Væsentlig stigning i blodtrykket (hyperreaktivitet forbundet med reduktion i sympatisk tonus og/eller hæmning af adrenalin eller noradrenalins indtrængen i de sympatiske fibre). Hvis kombinationen ikke kan undgås, anvendes lavere doser af sympatomimetiske lægemidler med forsigtighed.

Hjerteglykosider, kinidin   
Forhøjet risiko for arytmier.

Halogenerede flygtige anæstetika (desfluran, enfluran, halothan, isofluran, methoxyfluran, sevofluran)  
Risiko for peroperativ hypertensiv krise og arytmi.

**Kombinationer, der kræver forsigtighed**

Lægemidler indeholdende oxytocin  
Den vasoaktive virkning af sympatomimetika kan forstærkes. Nogle lægemidler indeholdende oxytocin kan dermed medføre svær, vedvarende hypertension, og der kan opstå apopleksi i perioden efter fødslen.

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Data fra dyrestudier er utilstrækkelige hvad angår reproduktionstoksicitet og teratogenicitet (se pkt. 5.3). Administration af phenylephrin sent i graviditeten eller under fødslen kan medføre føtal hypoksi og bradykardi. Fenylefrin "Unimedic" frarådes under graviditet.

Kombination med visse lægemidler indeholdende oxytocin kan medføre svær hypertension (se pkt. 4.5).

Amning   
Der udskilles små mængder phenylephrin i human mælk, og oral biotilgængelighed kan være lav. Administration af vasokonstriktorer til moderen udsætter spædbarnet for en teoretisk risiko for kardiovaskulære og neurologiske bivirkninger. Hvis der kun er givet en enkelt bolusadministration under fødslen, er amning dog mulig.

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 mærkning.

Ikke relevant.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

De mest almindelige bivirkninger ved phenylephrin, som er rapporteret i litteraturen, er bradykardi, hypertensive episoder, kvalme og opkastning. De fleste bivirkninger ved phenylephrin er dosisafhængige.

Liste over bivirkninger i tabelform

Bivirkningerne er opstillet efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppigheder: Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

**Tabel 1: Liste over bivirkninger i tabelform**

|  |  |
| --- | --- |
| **Immunsystemet** | |
| *Ikke kendt* | Overfølsomhed |
| **Psykiske forstyrrelser** | |
| *Ikke kendt* | Angst, excitabilitet, agitation, psykotiske tilstande, konfusion |
| **Nervesystemet** | |
| *Ikke kendt* | Hovedpine, nervøsitet, insomni, paræstesi, tremor |
| **Øjne** | |
| *Ikke kendt* | Mydriasis, forværring af eksisterende snævervinklet glaukom |
| **Hjerte** | |
| *Ikke kendt* | Refleksbradykardi, takykardi, palpitationer, hypertension, arytmi, angina pectoris, myokardial iskæmi |
| **Vaskulære sygdomme** | |
| *Ikke kendt* | Cerebral hæmoragi, hypertensiv krise |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | |
| *Ikke kendt* | Dyspnø, pulmonalt ødem |
| **Mave-tarm-kanalen** | |
| *Ikke kendt* | Kvalme, opkastning |
| **Hud og subkutane væv** | |
| *Ikke kendt* | Svedudbrud, bleghed eller hvid hud, piloerektion, hudnekrose ved ekstravasation |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** | |
| *Ikke kendt* | Muskelsvaghed |
| **Nyre og urinveje** | |
| *Ikke kendt* | Vandladningsbesvær og urinretention |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Idet phenylephrin ofte er blevet anvendt i forbindelse med intensiv behandling af patienter med hypotension og shock, er nogle af de indberettede alvorlige bivirkninger og dødsfald formodentlig forbundet med den underliggende sygdom og ikke med brugen af phenylephrin.

Andre særlige populationer

Ældre: Risikoen for phenylephrintoksicitet er forhøjet hos ældre patienter (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale 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)

E-mail: dkma@dkma.dk

**4.9 Overdosering**

Symptomerne på en overdosering omfatter hovedpine, kvalme, opkastning, paranoid psykose, hallucinationer, hypertension og refleksbradykardi. Hjertearytmi såsom ventrikulære ekstrasystoler og kortvarige paroksysmale episoder med ventrikulær takykardi kan forekomme.

Overdosering skal behandles med symptomatiske og understøttende foranstaltninger. De hypertensive virkninger kan behandles med et alfa-adrenoreceptorblokerende lægemiddel såsom phentolamin.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: C 01 CA 06. Adrenerge og dopaminerge midler.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

Phenylephrin er en potent vasokonstriktor, som næsten udelukkende virker ved at stimulere alfa-1-adrenerge receptorer. Arteriel vasokonstriktion ledsages af venøs vasokonstriktion, hvilket medfører en stigning i blodtryk og refleksbradykardi. Den kraftige arterielle vasokonstriktion medfører en øget modstand og en deraf følgende reduktion i minutvolumen. Dette er mindre udtalt hos raske personer, men kan forværres i tilfælde af tidligere hjertesvigt.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Varigheden er 20 minutter efter intravenøs administration.

Plasmaproteinbinding er ikke kendt.

Fordeling

Fordelingsvolumen efter en enkelt dosis er 340 liter.

Elimination og biotransformation

Phenylephrin udskilles primært gennem nyrerne som m-hydroxymandelsyre og phenolkonjungater.

Særlige patientpopulationer   
Der er ingen farmakokinetiske data om særlige patientpopulationer.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Der foreligger ingen prækliniske data af relevans for sikkerhedsvurderingen ud over dem, der allerede er beskrevet i dette produktresumé.

Dyrestudier er ikke tilstrækkelige til at evaluere virkningerne på fertilitet og reproduktion.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumchlorid

Natriumcitrat

Citronsyre

Vand til injektionsvæsker

Ssaltsyre og natriumhydroxid til pH-justering

**6.2 Uforligeligheder**

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

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

Efter anbrud og fortynding

Kemisk og fysisk stabilitet efter åbning er blevet påvist i op til 7 dage ved stuetemperatur (20-25 °C).

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme.

Anvendelse af andre opbevaringstider og -betingelser er på brugerens eget ansvar og må ikke overstige 24 timer ved 2 til 8 °C, med mindre fortyndingen er udført under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevar ampullerne i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6. 3.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

2 ml glasampul.

Pakningsstørrelser: 5, 10, 20, 50 og 100 ampuller.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Opløsningen har en høj koncentration og skal fortyndes før administration.

Rekonstitution/fortynding

Fenylefrin "Unimedic" administreres efter fortynding i natriumchlorid 9 mg/ml (eller glucose 50 mg/ml) som en intravenøs injektion eller infusion.

* Fortynding til en koncentration på 100 mikrogram/ml: 1 ml af 10 mg/ml opløsning fortyndes i 100 ml natriumchlorid 9 mg/ml (eller glucose 50 mg/ml).

- Fortynding til en koncentration på 50 mikrogram/ml: 1 ml af 10 mg/ml opløsning fortyndes i 200 ml natriumchlorid 9 mg/ml (eller glucose 50 mg/ml).

Andre koncentrationer er også mulige.

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Unimedic Pharma AB

Box 6216

102 34 Stockholm

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

58255

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

10. december 2015 (injektionsvæske, opløsning 0,05 mg/ml og 0,1 mg/ml)

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

3. januar 2019