# CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Biorphen, 0,1 mg/mL, roztwór do wstrzykiwań / do infuzji

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 mL roztworu do wstrzykiwań / do infuzji zawiera 0,1 mg fenylefryny chlorowodorku, co odpowiada 0,08 mg fenylefryny.
1 ampułka 5 mL zawiera 0,5 mg fenylefryny chlorowodorku, co odpowiada 0,4 mg fenylefryny.
1 fiolka 50 mL zawiera 5 mg fenylefryny chlorowodorku, co odpowiada 4 mg fenylefryny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
1 ampułka 5 mL zawiera 0,77 mmol (lub 17,7 mg) sodu.
Każda fiolka 50 mL zawiera 7,7 mmol (lub 177 mg) sodu.

Pełen wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań / do infuzji.

Klarowny, bezbarwny roztwór wolny od widocznych cząsteczek.
pH 3,0 – 5,0.
Osmolarność: 270 do 300 mOsm/L.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1. Wskazania do stosowania

Biorphen jest wskazany u pacjentów dorosłych w leczeniu niedociśnienia tętniczego podczas znieczulenia podpajęczynówkowego, zewnątrzoponowego lub ogólnego.

### 4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

*Dorośli*
*Dożylne wstrzyknięcie w bolusie:*
Zazwyczaj dawka wynosi 50 µg fenylefryny i może być powtarzana aż do uzyskania pożądanego działania. W przypadku ciężkiego niedociśnienia tętniczego dawkę można zwiększyć, jednak nie przekraczając 100 µg w jednym bolusie.

*Ciągły wlew:*
Dawka początkowa wynosi 25 do 50 µg/min fenylefryny. Dawkę można zwiększać lub zmniejszać tak, aby utrzymać skurczowe ciśnienie krwi zbliżone do wartości prawidłowej. Dawki od 25 do 100 µg/min są zazwyczaj skuteczne.

*Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek*
U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek może być konieczne zastosowanie mniejszych dawek

produktu leczniczego Biorphen.

*Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby*
U pacjentów z marskością wątroby może być konieczne zastosowanie większych dawek produktu leczniczego Biorphen.

*Pacjenci w podeszłym wieku*
Należy zachować ostrożność podczas stosowania u pacjentów w podeszłym wieku.

*Dzieci i młodzież*
Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności fenylefryny u dzieci. Nie ma dostępnych danych.

Sposób podawania
Produkt leczniczy Biorphen, 0,1 mg/mL, roztwór do wstrzykiwań / do infuzji, przeznaczony jest do powolnego wstrzyknięcia dożylnego lub dożylnego wlewu.

Produkt leczniczy Biorphen, 0,1 mg/mL, roztwór do wstrzykiwań / do infuzji powinien być podawany wyłącznie przez fachowy personel medyczny z odpowiednim przeszkoleniem i doświadczeniem.

## 4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Fenylefryny nie należy stosować u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym lub chorobą naczyń obwodowych. Może to prowadzić do choroby niedokrwiennej z ryzykiem zgorzeli lub zakrzepicy naczyniowej.

W skojarzeniu z pośrednio działającymi lekami sympatykomimetycznymi: ryzyko zwężenia naczyń i (lub) przełomu nadciśnieniowego (patrz punkt 4.5).

W skojarzeniu z lekami alfa-sympatykomimetycznymi (podawanymi doustnie i (lub) donosowo): ryzyko zwężenia naczyń i (lub) przełomu nadciśnieniowego (patrz punkt 4.5).

W skojarzeniu z nieselektywnymi inhibitorami monoaminooksydazy (MAO) (lub w ciągu 2 tygodni od ich odstawienia) z powodu ryzyka wystąpienia napadowego nadciśnienia tętniczego i możliwą śmiertelną hipertermią (patrz punkt 4.5).

Produktu leczniczego Biorphen nie należy podawać pacjentom z ciężką nadczynnością tarczycy.

## 4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podczas leczenia należy kontrolować ciśnienie tętnicze krwi.

Produkt leczniczy Biorphen należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z:
- cukrzycą,
- nadciśnieniem tętniczym,
- tętniakiem,
- niekontrolowaną nadczynnością tarczycy,
- chorobą wieńcową i przewlekłą choroba serca,
- bradykardią,
- częściowym blokiem serca,
- tachykardią,

- zaburzeniem rytmu serca,
- dusznicą bolesną (fenylefryna może wywołać lub zaostrzyć dusznicę bolesną u pacjentów z chorobą wieńcową lub dusznicą w wywiadzie),
- nieciężką obwodową niewydolnością naczyniową,
- jaskrą zamkniętego kąta.

Produkt leczniczy Biorphen może powodować zmniejszenie pojemności minutowej serca. Dlatego należy go stosować z zachowaniem wyjątkowej ostrożności u pacjentów z miażdżycą, u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z zaburzeniami krążenia mózgowego lub wieńcowego. U pacjentów ze zmniejszoną pojemnością minutową serca lub z chorobą naczyń wieńcowych, należy ściśle kontrolować czynności życiowe narządów i należy rozważyć zmniejszenie dawki produktu leczniczego, jeśli ogólnoustrojowe ciśnienie krwi jest zbliżone do dolnej granicy zakresu docelowego.

U pacjentów z ciężką niewydolnością serca lub ze wstrząsem kardiogennym, produkt leczniczy Biorphen może spowodować nasilenie niewydolności serca w wyniku wywołanego skurczu naczyń (zwiększone obciążenie następcze).

Należy zachować szczególną ostrożność podczas wstrzykiwania fenylefryny, aby uniknąć wynaczynienia, ponieważ może to spowodować martwicę tkanek.

Zastosowanie mniejszych dawek może być wymagane u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek.

Zastosowanie większych dawek może być wymagane u pacjentów z marskością wątroby.

Nie zaleca się podawania tego produktu leczniczego z niżej wymienionymi lekami z uwagi na ryzyko zwężenia naczyń i (lub) przełomu nadciśnieniowego z jego pośrednim działaniem sympatykomimetycznym (patrz punkt 4.5):
- dopaminergiczne alkaloidy sporyszu (bromokryptyna, kabergolina, lizuryd lub pergolid) lub zwężające naczynia krwionośne (dihydroergotamina, ergotamina, metysergid, metyloergometryna)
- w skojarzeniu z linezolidem.

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych
Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na mL, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

## 4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Skojarzenia przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)
- Nieselektywne inhibitory monoaminooksydazy (MAO) (iproniazyd, nialamid): ryzyko wystąpienia napadowego nadciśnienia tętniczego, hipertermii potencjalnie śmiertelnej. Z uwagi na długi czas działania inhibitorów MAO, wystąpienie tej interakcji jest możliwe nawet 15 dni po odstawieniu inhibitorów MAO.
- Pośrednio działające leki sympatykomimetyczne (efedryna, metylofenidat, pseudoefedryna): ryzyko zwężenia naczyń i (lub) przełomu nadciśnieniowego.
- Alfa-sympatykomimetyki (podawane doustnie i (lub) donosowo) (etylefryna, midodryna, nafazolina, oksymetazolina, synefryna, tetryzolina, tuaminoheptan, tymazolina): ryzyko zwężenia naczyń i (lub) przełomu nadciśnieniowego.

Skojarzenia niezalecane (patrz punkt 4.4)
- Dopaminergiczne alkaloidy sporyszu (bromokryptyna, kabergolina, lizuryd lub pergolid): ryzyko zwężenia naczyń i (lub) przełomu nadciśnieniowego.
- Zwężające naczynia krwionośne alkaloidy sporyszu (dihydroergotamina, ergotamina, metyloergometryna, metysergid): ryzyko zwężenia naczyń i (lub) przełomu nadciśnieniowego.

- Linezolid: ryzyko zwężenia naczyń i (lub) przełomu nadciśnieniowego.
- Trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (dezypramina, imipramina, nortryptylina): ryzyko wystąpienia napadowego nadciśnienia z możliwością zaburzeń rytmu serca (hamowanie wnikania adrenaliny lub noradrenaliny do włókien współczulnych).
- Noradrenergiczno-serotoninergiczne leki przeciwdepresyjne (milnacypran, wenlafaksyna): ryzyko wystąpienia napadowego nadciśnienia z możliwością zaburzeń rytmu serca (hamowanie wnikania adrenaliny lub noradrenaliny do włókien współczulnych).
- Selektywne inhibitory monoaminooksydazy typu A (MAO) (moklobemid, toloksaton): ryzyko zwężenia naczyń i (lub) przełomu nadciśnieniowego.
- Guanetydyna i produkty pokrewne: znaczny wzrost ciśnienia krwi (nadreaktywność związana ze zmniejszeniem napięcia współczulnego i (lub) zahamowaniem wnikania adrenaliny lub noradrenaliny do włókien współczulnych). Jeśli nie można uniknąć tego skojarzenia, należy stosować z zachowaniem ostrożności mniejsze dawki sympatykomimetyków.
- Glikozydy nasercowe, chinidyna: zwiększone ryzyko zaburzeń rytmu serca.
- Halogenowe lotne środki znieczulające (desfluran, enfluran, halotan, izofluran, metoksyfluran, sewofluran): ryzyko wystąpienia okołooperacyjnego przełomu nadciśnieniowego i arytmii.

Skojarzenia wymagające zachowania ostrożności
Leki oksytotyczne: Działanie amin sympatykomimetycznych zwiększające ciśnie krwi jest nasilone. Dlatego niektóre leki pobudzające skurcze macicy mogą powodować ciężkie trwałe nadciśnienie tętnicze i udar w okresie poporodowym.

## 4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania fenylefryny w okresie ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, przebieg porodu i rozwój pourodzeniowy są niewystarczające. Potencjalne ryzyko dla ludzi jest nieznane. Nie należy stosować fenylefryny w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią
Niewielkie ilości fenylefryny przenikają do mleka ludzkiego. Podawanie matce leków zwężających naczynia, naraża dziecko na ryzyko wpływu na układ sercowo-naczyniowy i neurologiczny. Nie należy stosować fenylefryny w okresie karmienia piersią, chyba że potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

Płodność
Nie ma dostępnych danych dotyczących płodności po zastosowaniu fenylefryny (patrz punkt 5.3).

## 4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie dotyczy.

## 4.8. Działania niepożądane

Większość działań niepożądanych fenylefryny jest zależna od dawki i jest konsekwencją oczekiwanego profilu farmakodynamicznego.
Najczęściej występujące działania niepożądane to bradykardia, epizody nadciśnienia tętniczego, nudności i wymioty.
Nadciśnienie tętnicze występuje częściej po zastosowaniu dużych dawek.

Lista działań niepożądanych
Częstość nieznana (nie może zostać określona na podstawie dostępnych danych).

| **Klasyfikacja układów i narządów** | **Działanie niepożądane** |
|---|---|

| | |
|---|---|
| Zaburzenia układu odpornościowego | Nadwrażliwość |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Nieprawidłowy metabolizm glukozy |
| Zaburzenia psychiczne | Euforia, pobudzenie, niepokój, stany psychotyczne, stan splątania |
| Zaburzenia układu nerwowego | Ból głowy, mrowienie, uczucie pełności w głowie, nerwowość, bezsenność, parestezje, drżenie |
| Zaburzenia oka | Rozszerzenie źrenic, nasilenie istniejącej jaskry zamkniętego kąta |
| Zaburzenia serca | Odruchowa bradykardia, zaburzenia rytmu serca, tachykardia, zatrzymanie akcji serca, ból dławicowy, kołatanie serca, niedokrwienie mięśnia sercowego |
| Zaburzenia naczyniowe | Krwotok mózgowy, nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze z zawrotami głowy, omdlenie, uderzenia gorąca, chłód skóry, bladość |
| Zaburzenia oddychania, klatki piersiowej i śródpiersia | Duszność, obrzęk płuc |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Wymioty, nadmierne wydzielanie śliny, nudności |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Nadmierne pocenie się, gęsia skórka, bladość skóry |
| Zaburzenia nerek i układu moczowego | Trudności w oddawaniu moczu, zatrzymanie moczu |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Martwica skóry z wynaczynieniem w miejscu podania |

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
tel.: + 48 22 49 21 301
faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

### 4.9. Przedawkowanie

Przedawkowanie może wywołać dodatkowe skurcze komorowe i krótkie napady częstoskurczu komorowego, uczucie pełności w głowie i mrowienie kończyn. Objawy przedawkowania obejmują ból głowy, wymioty, nadciśnienie tętnicze i odruchową bradykardię oraz inne zaburzenia rytmu serca. Jeśli wystąpi nadmierne podwyższenie ciśnienia krwi, można je natychmiast złagodzić stosując leki blokujące receptory alfa-adrenergiczne (np. fentolamina 5 do 60 mg dożylnie w ciągu 10-30 minut, powtarzane w razie potrzeby). Odruchowa bradykardia występuje wraz za znacznym wzrostem ciśnienia krwi.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki pobudzające układ sercowo-naczyniowy bez glikozydów nasercowych. Leki adrenergiczne i dopaminergiczne.
kod ATC: C01CA06

Mechanizm działania
Fenylefryna działa głównie poprzez bezpośredni wpływ na receptory alfa-adrenergiczne. W dawkach terapeutycznych lek nie wywiera istotnie stymulującego działania na receptory beta-adrenergiczne serca (receptory adrenergiczne beta1), jednak znaczna aktywacja tych receptorów może nastąpić po podaniu większych dawek. Fenylefryna nie stymuluje receptorów beta-adrenergicznych oskrzeli ani naczyń obwodowych (receptory adrenergiczne beta2). Uważa się, że działanie alfa-adrenergiczne wynika z hamowania produkcji cyklicznego adenozyno-3′,5′-monofosforanu (cAMP) poprzez hamowanie enzymu cyklazy adenylowej, podczas gdy działanie beta-adrenergiczne wynika ze stymulacji aktywności cyklazy adenylowej. Fenylefryna ma również pośrednie działanie, uwalniając norepinefrynę z miejsc przechowywania.

Działania farmakodynamiczne
Fenylefryna działa głównie na układ sercowo-naczyniowy. Podawanie pozajelitowe powoduje wzrost ciśnienia skurczowego i rozkurczowego. Wyraźna odruchowa bradykardia, która może być blokowana przez atropinę towarzyszy odpowiedzi presyjnej na fenylefrynę; po podaniu atropiny, duże dawki leku nasilają akcję serca jedynie w niewielkim stopniu. Wydajność serca jest nieznacznie zmniejszona, a opór obwodowy znacznie zwiększony. Czas krążenia jest nieco wydłużony, a ciśnienie żylne nieznacznie zwiększone; zwężenie żył jest nieoznaczone. Większość naczyń jest zwężona; przepływ krwi w nerkach oraz skórny i kończynowy jest zmniejszony, ale przepływ wieńcowy jest zwiększony. Naczynia płucne są zwężone, a ciśnienie tętnicze w płucach wzrasta.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania
Fenylefryna jest silnym lekiem zwężającym naczynia krwionośne, który działa prawie wyłącznie poprzez pobudzenie receptorów alfa 1-adrenergicznych. Takie zwężenie naczyń tętniczych, któremu towarzyszy również zwężenie naczyń żylnych, powoduje wzrost ciśnienia krwi i odruchową bradykardię, a jego aktywność presyjna jest słabsza niż w przypadku noradrenaliny, ale trwa dłużej. Lek stosowany jest pozajelitowo w leczeniu stanów niedociśnienia, takich jak występujące podczas niewydolności krążenia, znieczulenia ogólnego lub rdzeniowego albo niedociśnienia wywołanego lekami. W wielu opublikowanych badaniach klinicznych fenylefryna stosowana była u kobiet w ciąży z grup niskiego ryzyka poddawanych znieczuleniu rdzeniowemu podczas cięcia cesarskiego. Fenylefryna pozwalała utrzymać ciśnienie krwi matki w normie, zmniejszając częstość występowania nudności i wymiotów bez powodowania kwasicy u płodu.
Silne zwężenie naczyń tętniczych, powodujące wzrost oporu frakcji wyrzutowej komór (zwiększenie obciążenia następczego), co powoduje zmniejszenie pojemności minutowej serca, co jest mniej widoczne u zdrowych osób, ale może ulec zaostrzeniu w przypadku wcześniejszej niewydolności serca.

## 5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja
Objętość dystrybucji po podaniu pojedynczej dawki wynosi 340 litrów.

Eliminacja
Fenylefryna jest wydalana głównie przez nerki w postaci m-hydroksy kwasu migdałowego i sprzężonych fenoli.

Po podaniu podskórnym lub domięśniowym działanie fenylefryny rozpoczyna się po 10 do 15 minutach.

Działanie po podaniu podskórnym lub domięśniowym utrzymuje się odpowiednio przez około

godzinę (podanie podskórne) i maksymalnie dwie godziny (podanie domięśniowe).

Działanie po podaniu dożylnym utrzymuje się przez 20 minut.
Wiązanie z białkami osocza jest nieznane.

Nie ma dostępnych danych dotyczących farmakokinetyki w poszczególnych grupach pacjentów.

### 5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie ma przedklinicznych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania poza danymi zawartymi w ChPL.
Nie ma przedklinicznych danych dotyczących wpływu na płodność i reprodukcję po podaniu fenylefryny.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek,
Kwas solny (do ustalenia pH),
Woda do wstrzykiwań.

### 6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Produkt leczniczy Biorphen nie jest kompatybilny z roztworami alkalicznymi, solami żelaza i innymi metalami, fenytoiną sodową i środkami utleniającymi.

Nie należy mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, z wyjątkiem tych wymienionych w punkcie 6.6.

### 6.3. Okres ważności

Ampułka: 3 lata.
Fiolka: 30 miesięcy.

Należy zużyć natychmiast po otwarciu.

### 6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie zamrażać.
Warunki przechowywania po otwarciu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

### 6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Biorphen, 0,1 mg/mL, roztwór do wstrzykiwań / do infuzji.
Ampułka 5 mL z przezroczystego, bezbarwnego szkła typu I, z punktem OPC, w tekturowym pudełku.
Pudełko zawierające 10 ampułek po 5 mL roztworu do wstrzykiwań / do infuzji.
Fiolka 50 mL z przezroczystego, bezbarwnego szkła typu I, zamknięta korkiem z gumy bromobutylowej i aluminiowym uszczelnieniem typu flip-off w tekturowym pudełku.
Pudełko zawierające 1 fiolkę z 50 mL roztworu do wstrzykiwań / do infuzji.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### 6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego

Rozcieńczenie produktu leczniczego Biorphen, 0,1 mg/mL przed wstrzyknięciem/infuzją nie jest konieczne.
Tylko do jednorazowego użytku.
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## 7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sintetica GmbH
Albersloher Weg 11
48155 Münster
Niemcy

## 8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

## 9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

## 10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO