

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Biorphen 10 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 10 mg Phenylephrinhydrochlorid
Eine 1 ml-Ampulle enthält 10 mg Phenylephrinhydrochlorid

Sonstige Bestandteile:

Eine 1 ml-Ampulle enthält 0,103 mmol (2,36 mg) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Klare, farblose Lösung.

pH-Wert: 3,0–5,0.

Osmolarität: 270–300 mOsm/l.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Behandlung einer Hypotonie während einer Spinal- oder Allgemeinanästhesie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Art der Anwendung:**

Biorphen 10 mg/ml Injektionslösung zur subkutanen oder intramuskulären Injektion. Biorphen 10 mg/ml Injektionslösung darf nur von medizinischem Fachpersonal mit entsprechender Schulung und einschlägiger Erfahrung verabreicht werden.

Dosierung:**Erwachsene**

Biorphen 10 mg/ml Injektionslösung kann subkutan oder intramuskulär in einer Dosierung von 2 bis 5 mg injiziert werden. Je nach Ansprechen können weitere Dosen von 1 bis 10 mg verabreicht werden. Alternativ können 10 mg Phenylephrin (1 ml Biorphen 10 mg/ml Injektionslösung) in 500 ml 5%iger Glukoselösung oder 0,9%iger Kochsalzlösung intravenös verabreicht werden. Die Infusionsgeschwindigkeit beträgt zu Beginn 180 Mikrogramm pro Minute und wird je nach Ansprechen auf 25 bis 100 µg/min. reduziert.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion können niedrigere Dosen von Biorphen erforderlich sein.

Eingeschränkte Leberfunktion:

Bei Patienten mit Leberzirrhose können höhere Dosen von Biorphen erforderlich sein.

Ältere Patienten:

Bei der Behandlung älterer Patienten ist Vorsicht geboten.

Kinder und Jugendliche:

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Phenylephrin bei Kindern ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Patienten mit schwerer Hypertonie oder peripherer Gefäßerkrankung dürfen nicht mit Phenylephrin behandelt werden, da dies zu Ischämie mit einem Risiko für Gangrän oder Gefäßthrombose führen kann.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit indirekten Sympathomimetika (Ephedrin, Methylphenidat, Pseudoephedrin) besteht das Risiko einer Vasokonstriktion und/oder hypertensiven Krise.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Alpha-Sympathomimetika zur oralen und/oder nasalen Anwendung (Etilefrin, Midodrin, Naphazolin, Oxymetazolin, Synephrin, Tetryzolin, Tuaminoheptan, Tymazolin) besteht das Risiko einer Vasokonstriktion und/oder hypertensiven Krise.

Bei Anwendung zusammen mit nichtselektiven Monoaminoxidase(MAO)-Hemmern (oder innerhalb von 2 Wochen nach deren Absetzen) besteht ein Risiko für paroxysmale Hypertonie und potenziell tödliche Hyperthermie (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten mit schwerer Hyperthyreose dürfen nicht mit Biorphen behandelt werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Während der Behandlung ist der arterielle Blutdruck zu überwachen.

Bei Vorliegen folgender Erkrankungen ist Biorphen mit Vorsicht anzuwenden:

- Diabetes mellitus,
- arterielle Hypertonie,
- Aneurysma,
- unkontrollierte Hyperthyreose,
- koronare Herzkrankheit und chronische Herzerkrankungen,
- Bradykardie,
- partieller Herzblock,
- Tachykardie,
- Arrhythmie,
- Angina pectoris (bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und Angina pectoris in der Anamnese kann Phenylephrin eine Angina pectoris auslösen oder verschlimmern),
- nicht schwere periphere vaskuläre Insuffizienz,
- Engwinkelglaukom.

Biorphen kann zu einer Abnahme des Herzminutenvolumens führen. Daher sollte die Anwendung bei Patienten mit Atherosklerose, älteren Patienten und Patienten mit zerebralen oder koronaren Durchblutungsstörungen mit äußerster Vorsicht erfolgen.

Bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz oder kardiogenem Schock kann Biorphen infolge der induzierten Vasokonstriktion (erhöhte Nachlast) zu einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz führen.

Bei Patienten mit erniedrigtem Herzminutenvolumen oder koronarer Gefäßerkrankung sind die Vitalfunktionen engmaschig zu überwachen und der untere Grenzwert für den systemischen Blutdruck sollte als Kriterium für eine Verminderung der Dosis oder das Absetzen von Biorphen herangezogen werden.

Die Injektion von Phenylephrin muss mit besonderer Sorgfalt erfolgen, um eine Extravasation zu vermeiden, da diese Gewebnekrosen verursachen kann.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion können niedrigere Dosen erforderlich sein.

Bei Patienten mit Leberzirrhose können höhere Dosen erforderlich sein.

Die gleichzeitige Verabreichung dieses Arzneimittels mit den folgenden Arzneimitteln wird nicht empfohlen, da in Zusammenhang mit seiner indirekten sympathomimetischen Wirkung das Risiko einer Vasokonstriktion und/oder hypertensiven Krise besteht (siehe Abschnitt 4.5):

- Dopaminerge Mutterkornalkaloide (Bromocriptin, Cabergolin, Lisurid, Pergolid) oder Vasokonstriktoren (Dihydroergotamin, Ergotamin, Methylsergid, Methylergometrin)
- Kombination mit Linezolid

Zur Berücksichtigung bei Patienten, die eine kontrollierte Natriumdiät einhalten müssen, siehe Abschnitt 2.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**Kontraindizierte Kombinationen (siehe Abschnitt 4.3)**

- Nichtselektive Monoaminoxidase(MAO)-Hemmer (Iproniazid, Nialamid): Risiko einer paroxysmalen Hypertonie und potenziell tödlichen Hyperthermie. Wegen der langen Wirkdauer der MAO-Hemmer kann diese Wechselwirkung noch 15 Tage nach Absetzen des MAO-Hemmers auftreten.
- Indirekte Sympathomimetika (Ephedrin, Methylphenidat, Pseudoephedrin): Risiko einer Vasokonstriktion und/oder hypertensiven Krise.
- Alpha-Sympathomimetika zur oralen und/oder nasalen Anwendung (Etilefrin, Midodrin, Naphazolin, Oxymetazolin, Synephrin, Tetryzolin, Tuaminoheptan, Tymazolin): Risiko einer Vasokonstriktion und/oder hypertensiven Krise.

Nicht empfohlene Kombinationen (siehe Abschnitt 4.4)

- Dopaminerge Mutterkornalkaloide (Bromocriptin, Cabergolin, Lisurid, Pergolid): Risiko einer Vasokonstriktion und/oder hypertensiven Krise.
- Vasokonstriktorische Mutterkornalkaloide (Dihydroergotamin, Ergotamin, Methylsergid, Methylergometrin): Risiko einer Vasokonstriktion und/oder hypertensiven Krise.
- Linezolid: Risiko einer Vasokonstriktion und/oder hypertensiven Krise.
- Trizyklische Antidepressiva (Desipramin, Imipramin, Nortriptylin): Risiko einer paroxysmalen Hypertonie mit der Möglichkeit von Arrhythmien (Hemmung des Eintritts von Adrenalin oder Noradrenalin in Fasern des Sympathikus).
- Noradrenerge und serotonerge Antidepressiva (Minalcipram, Venlafaxin): Risiko einer paroxysmalen Hypertonie mit der Möglichkeit von Arrhythmien (Hemmung des Eintritts von Adrenalin oder Noradrenalin in Fasern des Sympathikus).
- Selektive Monoaminoxidase(MAO)-Hemmer Typ A (Moclobemid, Toloxaton):

Biorphen 10 mg/ml Injektionslösung

Risiko einer Vasokonstriktion und/oder hypertensiven Krise.

- Guanethidin und verwandte Wirkstoffe: Erheblicher Anstieg des Blutdrucks (mit der Senkung des Sympathikotonus und/oder der Hemmung des Eintritts von Adrenalin oder Noradrenalin in Fasern des Sympathikus verbundene Hyperreaktivität). Falls sich die Kombination nicht vermeiden lässt, vorsichtige Anwendung von niedrigeren Dosen des Sympathomimetikums.
- Herzglykoside, Chinidin: Erhöhtes Risiko von Arrhythmien.
- Halogenierte volatile Anästhetika (Desfluran, Enfluran, Halothan, Isofluran, Methoxyfluran, Sevofluran): Risiko einer perioperativen hypertensiven Krise und Arrhythmie.

Kombinationen, die Vorsichtsmaßnahmen erfordern

Oxytocinhaltige Arzneimittel: Die Wirkung blutdrucksteigernder sympathomimetischer Amine wird potenziert. Deshalb können einige oxytocinhaltige Arzneimittel eine schwere persistierende Hypertonie hervorrufen und in der postpartalen Phase zum Schlaganfall führen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Es liegen keine Daten in Bezug auf die Fertilität nach Exposition gegenüber Phenylephrin vor (siehe Abschnitt 5.3).

Schwangerschaft

Die Sicherheit von Phenylephrin während der Schwangerschaft ist nicht erwiesen. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf die Schwangerschaft, die embryonale/fetale Entwicklung, die Geburt und die postnatale Entwicklung vor. Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Phenylephrin darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Stillzeit

Phenylephrin wird in kleinen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden. Bei Verabreichung von Vasokonstriktoren an die Mutter wird das Kind dem Risiko kardiovaskulärer und neurologischer Wirkungen ausgesetzt. Phenylephrin soll in der Stillzeit nur dann verabreicht werden, wenn der Nutzen das potenzielle Risiko für das Kind überwiegt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Die meisten Nebenwirkungen von Phenylephrin sind dosisabhängig und eine Folge des erwarteten pharmakodynamischen Profils.

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Bradykardie, hypertensive Episoden, Übelkeit und Erbrechen. Eine Hypertonie tritt unter hohen Dosen häufiger auf.

Liste der Nebenwirkungen

Häufigkeit: nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe untenstehende Tabelle

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung kann ventrikuläre Extrasystolen und kurze paroxysmale Episoden einer ventrikulären Tachykardie, Völlegefühl im Kopf und Kribbeln in den Extremitäten verursachen. Zu den Symptomen einer Überdosierung gehören Kopfschmerzen, Erbrechen, Hypertonie und Reflexbradykardie sowie andere kardiale Arrhythmien. Ein etwaiger übermäßiger Blutdruckanstieg kann sofort mit einem Alpha-Rezeptorenblocker wie z. B. Phentolamin (5–60 mg i. v. über 10–30 Minuten, ggf. Wiederholung) behandelt werden. Bei einem signifikanten Blutdruckanstieg ist eine Reflexbradykardie zu erwarten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Kardio-stimulanzien, excl. Herzglykoside, ATC-Code: C01C A06

Wirkmechanismus

Phenylephrin entfaltet seine Wirkung fast ausschließlich durch direkte Stimulation der alpha-adrenergen Rezeptoren. In therapeutischen Dosen hat der Wirkstoff keine wesentliche stimulierende Wirkung auf die beta-adrenergen Rezeptoren des Herzens (beta-1-adrenerge Rezeptoren), jedoch kann bei Verabreichung höherer Dosen eine erhebliche Aktivierung dieser Rezeptoren erfolgen. Die beta-adrenergen Rezeptoren der Bronchien und peripheren Blutgefäße (beta-2-adrenerge Rezeptoren) werden durch Phenylephrin nicht stimuliert. Man nimmt an, dass die alpha-adrenerge Wirkung durch die Hemmung der Produktion von zyklischem Adenosin-3',5'-Monophosphat (cAMP) über die Blockierung des Enzyms Adenylzyklase verursacht wird, während die beta-adrenergen Wirkungen auf die Stimulation der Adenylzyklaseaktivität zurückzuführen sind. Phenylephrin übt auch eine indirekte Wirkung über die Freisetzung von Nor-epinephrin aus den Speichern aus.

Pharmakodynamische Wirkungen

Phenylephrin wirkt vorwiegend auf das kardiovaskuläre System. Bei parenteraler Verabreichung kommt es zu einem Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdrucks. Mit der Reaktion des Blutdrucks auf Phenylephrin geht eine ausgeprägte Reflexbradykardie einher, die durch Atropin blockiert werden kann; nach der Gabe von Atropin steigt die Herzfrequenz unter hohen Dosen des Arzneimittels nur geringfügig an. Das Herzminutenvolumen nimmt etwas ab und der periphere Widerstand steigt erheblich an. Die Zirkulationszeit ist ein wenig verlängert und der Venendruck leicht erhöht; die venöse Konstriktion ist nicht ausgeprägt. Bei den meisten Gefäßbetten ist eine Konstriktion vorhanden; die renale und viszerale Durchblutung sowie die Durchblutung der Haut und der Extremitäten ist reduziert, die koronare Durchblutung jedoch verstärkt. Die Lungengefäße sind verengt, der pulmonalarterielle Druck erhöht.

Systemorganklasse	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gestörter Glukosemetabolismus
Psychiatrische Erkrankungen	Euphorie, Agitiertheit, Angst, psychotische Zustände, Verwirrtheit
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Kribbeln, Völlegefühl im Kopf, Nervosität, Schlaflosigkeit, Parästhesie, Tremor
Augenerkrankungen	Mydriasis, Verschlechterung eines bestehenden Engwinkelglaukoms
Herzerkrankungen	Reflexbradykardie, Arrhythmie, Tachykardie, Herzstillstand, Angina pectoris, Palpationen, Myokardischämie
Gefäßerkrankungen	Hirnblutung, Hypertonie, Hypotonie mit Schwindelgefühl, Bewusstlosigkeit, Hitzegefühl, Kältegefühl der Haut, Blässe
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe, Lungenödem
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen, Schwitzen, Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Diaphoresis, Piloerektion, Schwitzen, Ausbleichen der Haut
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Miktionsschwierigkeiten, Harnretention
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	An der Injektionsstelle Hautnekrose nach Extravasation

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Phenylephrin ist ein starker Vasokonstriktor, der seine Wirkung fast ausschließlich durch Stimulation der alpha-1-adrenergen Rezeptoren entfaltet. Die arterielle Vasokonstriktion wird von einer venösen Vasokonstriktion begleitet, die einen Anstieg des Blutdrucks und eine Reflexbradykardie bewirkt. Die Wirkung auf den Blutdruck ist schwächer als die von Noradrenalin, hält jedoch länger an. Phenylephrin wird parenteral zur Behandlung einer Hypotonie, z. B. bei Kreislaufversagen, während einer Spinal- oder Allgemeinanästhesie oder einer arzneimittelinduzierten Hypotonie angewendet. In vielen veröffentlichten klinischen Studien wurde Phenylephrin bei Schwangeren mit geringem Risiko eingesetzt, die im Zuge eines Kaiserschnitts eine Spinalanästhesie erhielten. Unter Phenylephrin konnte der Blutdruck der Mutter nahe dem Ausgangswert erhalten und die Inzidenz von Übelkeit und Erbrechen verringert werden, ohne eine fetale Azidose hervorzurufen.

In therapeutischen Dosen werden Rückenmark und Großhirn wenig bis gar nicht stimuliert. Ein einzigartiger Vorteil dieses Arzneimittels ist die Tatsache, dass wiederholte Injektionen vergleichbare Wirkungen erzielen. Aufgrund der starken arteriellen Vasokonstriktion nimmt der Auswurfwiderstand zu (erhöhte Nachlast), was zu einer Abnahme des Herzminutenvolumens führt. Bei gesunden Menschen ist dies weniger ausgeprägt, kann aber bei vorbestehender Herzinsuffizienz verstärkt auftreten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Das Verteilungsvolumen nach Gabe einer Einzeldosis beträgt 340 Liter. Phenylephrin wird vorwiegend über die Nieren in Form von m-Hydroxymandelsäure und phenolischen Konjugaten ausgeschieden. Bei subkutaner oder intramuskulärer Injektion setzt die Wirkung von Phenylephrin nach 10 bis 15 Minuten ein. Die Wirkung von subkutanen und intramuskulären Injektionen hält bis zu ca. einer bzw. bis zu zwei Stunden an.

Die Wirkdauer nach intravenöser Verabreichung beträgt 20 Minuten.

Eine Plasmaproteinbindung ist nicht bekannt. Zu speziellen Patientengruppen liegen keine pharmakokinetischen Daten vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es liegen keine relevanten präklinischen Daten zur Beurteilung der Sicherheit vor, die nicht bereits in dieser Fachinformation erwähnt wurden.

Es liegen keine ausreichenden präklinischen Daten zur Beurteilung der Auswirkungen auf Fertilität und Reproduktion nach Exposition gegenüber Biorphen vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumchlorid, Salzsäure 1 N und Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Biorphen ist nicht mit alkalischen Lösungen, Eisensalzen und anderen Metallen, Phenyl-

tol-Natrium und oxidierenden Substanzen kompatibel.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren. Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Biorphen 10 mg/ml Injektionslösung
2 ml-Ampullen aus farblosem Klarglas Typ I mit Sollbruchstelle.
Schachtel mit 10 Ampullen mit je 1 ml Injektionslösung.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Anweisungen zur Verdünnung von Biorphen 10 mg/ml:

1 ml Biorphen 10 mg/ml Injektionslösung kann mit 500 ml 5%iger Glukoselösung oder 0,9%iger Kochsalzlösung verdünnt und als intravenöse Infusion verabreicht werden.

Nur zum einmaligen Gebrauch.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sintetica GmbH
Albersloher Weg 11
48155 Münster
Deutschland
Tel.: 0049 (0)251 / 915965-0
Fax: 0049 (0)251 / 915965-29
E-Mail: kontakt@sintetica.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

95605.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

25.01.2017

10. STAND DER INFORMATION

August 2017

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt