

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Biorphen 0,1 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektions-/Infusionslösung enthält 0,1 mg Phenylephrinhydrochlorid entsprechend 0,08 mg Phenylephrin.

Eine 5-ml-Ampulle enthält 0,5 mg Phenylephrinhydrochlorid entsprechend 0,4 mg Phenylephrin.

Eine 50-ml-Durchstechflasche enthält 5 mg Phenylephrinhydrochlorid entsprechend 4 mg Phenylephrin

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Eine 5-ml-Ampulle enthält 0,77 mmol (17,7 mg) Natrium.

Jede 50-ml-Durchstechflasche enthält 7,7 mmol (oder 177 mg) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektions-/Infusionslösung.

Klare, farblose Lösung, frei von sichtbaren Partikeln.

pH-Wert: 3,0–5,0.

Osmolarität: 270–300 mOsm/l.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Biorphen wird bei Erwachsenen zur Behandlung einer Hypotonie während einer Spinal-, Epidural- oder Allgemeinanästhesie angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung:

Erwachsene

Intravenöse Bolusinjektion:

Die übliche Dosis beträgt 50 µg Phenylephrin; diese Dosis kann bis zum Erreichen der gewünschten Wirkung wiederholt verabreicht werden. Bei schwerer Hypotonie kann die Dosis erhöht werden, darf jedoch 100 µg pro Bolus nicht überschreiten.

Dauerinfusion:

Die Anfangsdosis beträgt 25 bis 50 µg/min Phenylephrin. Die Dosen können zur Aufrechterhaltung eines systolischen Blutdrucks nahe dem Normalwert erhöht oder vermindert werden. Dosen zwischen 25 und 100 µg/min sind gewöhnlich wirksam.

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.

Art der Anwendung:

Biorphen 0,1 mg/ml Injektions-/Infusionslösung wird als langsame intravenöse Injektion oder intravenöse Infusion verabreicht.

Biorphen 0,1 mg/ml Injektions-/Infusionslösung darf nur von medizinischem Fachpersonal mit entsprechender Schulung und einschlägiger Erfahrung verabreicht werden.

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 zur Ischämie mit einem Risiko für Gangrän oder Gefäßthrombose führen kann.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit indirekten Sympathomimetika besteht das Risiko einer Vasokonstriktion und/oder hypertensiven Krise (siehe Abschnitt 4.5).

Bei gleichzeitiger Anwendung mit alpha-Sympathomimetika (orale und/oder nasale Anwendung) besteht das Risiko einer Vasokonstriktion und/oder hypertensiven Krise (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Anwendung zusammen mit nicht selektiven 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 erniedrigtem Herzminutenvolumen oder koronarer Gefäßerkrankung sind die Vitalfunktionen engmaschig zu überwachen und eine Dosisreduktion sollte erwogen werden, wenn der systemische Blutdruck nahe dem unteren Ende des Zielbereichs ist.

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

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

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro ml, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kontraindizierte Kombinationen (siehe Abschnitt 4.3)

- Nicht selektive 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, Methyphenidat, 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, Methylergometrin, Methylsergid): 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): 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

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.

Fertilität

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

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 Tabelle unten

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 Alpharezeptorenblocker 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, exkl. Herzglykoside. Adrenerge und dopaminerge Mittel. ATC-Code: C01CA06

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 Norepinephrin 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

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
Herzkrankungen	Reflexbradykardie, Arrhythmie, Tachykardie, Herzstillstand, Angina pectoris, Palpitationen, 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, Blässe der Haut
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Miktionsschwierigkeiten, Harnretention
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	An der Injektionsstelle Hautnekrose nach Extravasation

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 pulmonal-arterielle Druck erhöht.

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.

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

Verteilung

Das Verteilungsvolumen nach Gabe einer Einzeldosis beträgt 340 Liter.

Elimination

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 Phenylephrin vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid, Salzsäure (zur pH-Einstellung) und Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Biorphen ist nicht mit alkalischen Lösungen, Eisensalzen und anderen Metallen, Phenytoin-Natrium und oxidierenden Substanzen kompatibel.

Dieses Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ampullen: 3 Jahre.
Durchstechflasche: 30 Monate
Sofort nach dem Öffnen verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht einfrieren.
Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Biorphen 0,1 mg/ml Injektions-/Infusionslösung.
5-ml-Ampullen aus farblosem Klarglas Typ I mit Sollbruchstelle.
Schachtel mit 10 Ampullen mit je 5 ml Injektions-/Infusionslösung.
50-ml-Durchstechflasche aus farblosem Klarglas Typ I.
Schachtel mit einer Durchstechflasche mit 50 ml Injektions-/Infusionslösung.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Biorphen 0,1 mg/ml muss vor der Injektion/Infusion nicht verdünnt 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

8. ZULASSUNGSNUMMER

94885.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

25. Januar 2017

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16. Dezember 2021

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt