

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Biorphen 0,1 mg/ml soluție injectabilă/perfuzabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1ml soluție injectabilă/perfuzabilă conține 0,1 mg clorhidrat de fenilefrină care corespund la 0,08 mg de fenilefrină.

1 fiolă de 5 ml conține 0,5 mg de clorhidrat de fenilefrină care corespund la 0,4 mg de fenilefrină.

1 flacon de 50 ml conține 5 mg clorhidrat de fenilefrină care corespund la 4 mg de fenilefrină.

#### Excipienți cu efect cunoscut:

1 fiolă de 5 ml conține sodiu 0,77 mmol (sau 17,7 mg).

Fiecare flacon de 50 ml conține sodiu 7,7 mmol (sau 177 mg).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție perfuzabilă

Soluție injectabilă/perfuzabilă

Soluție limpede și transparentă, fără particule vizibile.

pH 3,0-5,0.

Osmolaritatea: 270 până la 300 mOsm/l.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Biorphen este indicat pentru tratamentul hipotensiunii arteriale în timpul rahianesteziei, anesteziei epidurale sau generale la adulți.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze:

Adulți:

*Administrare injectabilă intravenoasă în bolus:*

Doza uzuală este de 50 μg fenilefrină, care poate fi repetată până la obținerea efectului dorit.

În hipotensiunea severă, dozele pot fi crescute fără a depăși 100 μg per bolus.

##### *Perfuzie continuă:*

Doza inițială de fenilefrină este de 25 până la 50 μg/min.

Doza poate fi crescută sau scăzută pentru a menține tensiunea arterială sistolică aproape de valoarea normală. Dozele cuprinse între 25 și 100 μg/min sunt de obicei eficiente.

##### Pacienți cu insuficiență renală:

La pacienții cu insuficiență renală pot fi necesare doze mai mici de fenilefrină.

Pacienți cu insuficiență hepatică:

La pacienții cu ciroză hepatică pot fi necesare doze mai mari de fenilefrină.

Vârstnici :

Administrarea la pacienții vârstnici trebuie făcută cu precauție.

Copii și adolescenți

Nu a fost stabilită siguranța și eficacitatea administrării fenilefrinei la copii și adolescenți. Nu există date disponibile.

Mod de administrare

Biorphen 0,1 mg/ml soluție injectabilă/perfuzabilă, pentru administrare prin injecție intravenoasă lentă sau prin perfuzie intravenoasă.

Biorphen 0,1 mg/ml soluție injectabilă/perfuzabilă trebuie administrat numai de profesioniști din domeniul sănătății cu instruire adecvată și experiență relevantă.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Fenilefrina nu trebuie administrată la pacienții cu hipertensiune arterială severă și / sau boală vasculară periferică. Aceasta poate duce la ischemie cu risc de gangrenă sau tromboză vasculară.

În asociere cu medicamente simpatomimetice cu acțiune indirectă: risc de vasoconstricție și / sau criză hipertensivă (vezi pct. 4.5).

În asociere cu medicamente alfa-simpatomimetice (pe cale orală și/sau nazală): risc de vasoconstricție și/sau criză hipertensivă.

În asociere cu inhibitori de monoaminoxidază neselectivi (IMAO) (sau în decurs de 2 săptămâni de la întreruperea administrării acestora) din cauza apariției riscului de hipertensiune paroxistică și eventual hipertermie letală (vezi pct. 4.5).

Biorphen nu trebuie administrat pacienților cu hipertiroidie severă.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Tensiunea arterială va fi monitorizată în timpul tratamentului.

Biorphen trebuie administrat cu precauție pacienților cu:

- diabet zaharat
- hipertensiune arterială
- anevrism
- hipertiroidism necontrolat
- boli coronariene și boli cronice ale inimii
- bradicardie
- bloc cardiac parțial
- tahicardie
- aritmii
- angina pectorală (fenilefrina poate precipita sau agrava angina la pacienții cu boală coronariană și istoric de angină),
- insuficiență vasculară periferică non-severă,
- glaucom cu unghi închis.

Biorphen poate induce o scădere a debitului cardiac. Prin urmare, trebuie administrat cu precauție la vârstnici cu ateroscleroză și la pacienții cu circulație cerebrală sau coronariană diminuată. La pacienții cu debit cardiac scăzut sau boală vasculară coronariană, funcțiile organelor vitale trebuie strict

monitorizate și scăderea dozei trebuie luată în considerare în cazul în care tensiunea arterială sistemică se apropie de valori la limita inferioară a intervalului țintă.

La pacienții cu insuficiență cardiacă severă sau șoc cardiogen, Biorphen poate provoca agravarea insuficienței cardiace ca urmare a vasoconstricției induse (creșterea postsarcinii).

Trebuie să se acorde o atenție deosebită administrării fenilefrinei sub formă injectabilă pentru a se evita extravazarea, deoarece aceasta poate provoca necroză tisulară.

Doze mai mici pot fi necesare la pacienții cu insuficiență renală.

Doze mai mari pot fi necesare la pacienții cu ciroză hepatică.

Administrarea acestui medicament simultan cu următoarele medicamente nu este recomandată din cauza riscului de vasoconstricție și / sau criză hipertensivă asociată efectului său simpatomimetic indirect (vezi pct. 4.5):

- alcaloizi dopaminergici derivați din ergot (bromocriptină, cabergolină, lisuridă sau pergolidă) sau vasoconstrictoare (dihidroergotamină, ergotamină sau metisergidă, metilergometrină)
- concomitent cu linezolid

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per ml, adică este practic „fără sodiu”.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Administrări concomitente contraindicate (vezi pct. 4.3)

- inhibitori de monoaminoxidază (IMAO) (iproniazida, nialamida): risc de hipertensiune arterială paroxistică, hipertermie care poate fi letală. Din cauza duratei lungi de acțiune a IMAO, această interacțiune este încă posibilă la 15 zile de la întreruperea IMAO.

- medicamente simpatomimetice indirecte (efedrină, metilfenidat, pseudoefedrină): risc de vasoconstricție și / sau criză hipertensivă.

- medicamente alfa-simpatomimetice (pe cale orală și nazală) (etilefrină, midodrină, nafazolină, oximetazolină sinefrină, tetrazolină, tuaminoheptan, timazolină): risc de vasoconstricție sau criză hipertensivă.

Administrări concomitente nerecomandate (vezi pct. 4.4)

- Alcaloizi dopaminergici derivați din ergot (bromocriptină, cabergolină, lisuridă și pergolidă): risc de vasoconstricție și / sau criză hipertensivă.

- Alcaloizi vasoconstrictori derivați din ergot (dihidroergotamină, ergotamină, metilergometrină, metisergidă): risc de vasoconstricție și / sau criză hipertensivă.

- Linezolid: risc de vasoconstricție și / sau criză hipertensivă.

- Antidepresive triciclice (desipramină, imipramină, nortriptilină): risc de hipertensiune arterială paroxistică cu posibilitate de aritmii (inhibarea intrării în fibrele simpatice a adrenalinei sau noradrenalinei).

- Antidepresive noradrenergice-serotonergice (milnacipran, venlafaxină): risc de hipertensiune arterială paroxistică cu posibilitate de aritmii (inhibarea intrării în fibrele simpatice a adrenalinei sau noradrenalinei).

- Inhibitori selectivi ai monoaminoxidazei de tip A (MAO) (moclobemidă, toloxatan): risc de vasoconstricție și / sau criză hipertensivă.

- Guanetidina și medicamente derivate: creștere substanțială a tensiunii arteriale (hiperreactivitate legată de reducerea tonusului simpatic și / sau inhibarea intrării adrenalinei sau noradrenalinei în fibrele simpatice). Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, utilizați cu precauție doze mai mici de medicamente simpatomimetice.

- Glicozide cardiace, chinidină: risc crescut de aritmii.

- Anestezice volatile halogenate (desfluran, enfluran, halotan, izofluran, metoxifluran, sevofluran): risc de criză hipertensivă hipertensivă perioperatorie și aritmie

Administrări concomitente care necesită precauții

Medicamente oxitocice: efectul vasopresor al aminelor simpatomimetice este potențat. Astfel, unele medicamente oxitocice pot cauza hipertensiune arterială persistentă severă și pot apărea accidente vasculare cerebrale în perioada post-partum.

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

##### Sarcina

Siguranța utilizării fenilefrinei în timpul sarcinii nu a fost stabilită.

Studiile efectuate la animale sunt insuficiente în ceea ce privește efectele asupra sarcinii, dezvoltării embrionare / fetale, parturii sau dezvoltării postnatale. Nu se cunoaște riscul potențial pentru om.

Fenilefrina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii decât dacă este imperios necesar.

##### Alăptarea

Cantități mici de fenilefrină se excretă în laptele matern. Administrarea medicamentelor vasoconstrictoare la mamă pune copilul în pericol de apariție a problemelor cardiovasculare și neurologice. Fenilefrina nu trebuie utilizată în timpul alăptării decât dacă beneficiul terapeutic depășește riscul potențial.

##### Fertilitatea

Nu sunt disponibile date cu privire la fertilitate după expunerea la fenilefrină (vezi pct. 5.3).

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu sunt relevante.

#### 4.8 Reacții adverse

Majoritatea reacțiilor adverse ale fenilefrinei sunt ca urmare a profilului farmacodinamic preconizat și a dozei administrate.

Cele mai frecvente reacții adverse sunt bradicardie, episoade hipertensive, greață și vărsături. Hipertensiunea arterială este mai frecventă la administrarea dozelor mari.

Lista reacțiilor adverse

Frecvență: necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Aparate, sisteme și organe	Reacție adversă
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate
Tulburări de metabolism și nutriție	Tulburare a metabolizării glucozei
Tulburări psihice	Euforie, neliniște, anxietate, stări psihotice, confuzie
Tulburări ale sistemului nervos	Durere de cap, furnicături, senzație de cap greoi, nervozitate, insomnie, parestezie, tremor
Tulburări oculare	Midriază, agravarea glaucomului acut cu unghi închis preexistent
Tulburări cardiace	Bradycardie reflexă, aritmie, tahicardie, stop cardiac, dureri de tip anginos, palpitații, ischemie miocardică
Tulburări circulatorii	Hemoragie cerebrală, hipertensiune arterială, hipotensiune arterială cu amețeli, leșin, eritem facial tranzitoriu, piele rece, paloare
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee, edem pulmonar
Tulburări gastro-intestinale	Greață, producerea excesivă de salivă, vărsături
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Diaforeză, piloerecția, transpirația, albirea pielii
Tulburări renale și ale căilor urinare	Dificultate la urinare, retenție urinară
Tulburări generale și afecțiuni ale locului de administrare	Necroză de extravazație la locul injecției

### Reporting of suspected adverse reactions

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

Supradozajul poate induce extrasistole ventriculare și paroxisme scurte ale tahicardiei ventriculare, senzație de cap greu și furnicături ale extremităților. Printre simptomele supradozajului se numără cefalee, vărsături, hipertensiune arterială și bradicardie reflexă și alte aritmii cardiace.

Dacă apare o creștere excesivă a tensiunii arteriale, aceasta poate fi scăzută cu un agent de blocare adrenergic (de exemplu, fentolamină, 5 până la 60 mg i.v. timp de 10-30 minute, repetată dacă este necesar). Se poate să apară bradicardie reflexă cu o creștere semnificativă a tensiunii arteriale.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Stimulanți cardiaci, cu excepția glicozidelor cardiace, Adrenergice și dopaminergice, codul ATC: C01C A06

#### Mecanism de acțiune

Fenilefrina acționează predominant printr-un efect direct asupra receptorilor alfa-adrenergici. În doze terapeutice, medicamentul nu are efecte semnificative de stimulare asupra receptorilor beta-adrenergici ai inimii (receptori beta1-adrenergici), dar poate activa substanțial acești receptori atunci când sunt administrate doze mai mari. Fenilefrina nu stimulează receptorii beta-adrenergici ai bronhiilor sau vaselor de sânge periferice (receptori beta2-adrenergici). Se crede că efectele alfa-adrenergice rezultă din inhibarea producerii de adenozin- monofosfat 3', 5'-cyclic (cAMP) prin inhibarea enzimei adenilciclază, în timp ce efectele beta-adrenergice rezultă din stimularea activității adenilciclazei. Fenilefrina are, de asemenea, un efect indirect, eliberând norepinefrină din locul de stocare.

#### Efecte farmacodinamice

Acțiunile predominante ale fenilefrinei sunt asupra sistemului cardiovascular. Administrarea parenterală determină o creștere a presiunilor sistolice și diastolice. Răspunsul la administrarea fenilefrinei este apariția bradicardiei reflexe care poate fi blocată de atropină; după atropină, dozele mari de medicament cresc ușor ritmul cardiac. Ritmul cardiac este ușor scăzut și este crescută considerabil rezistența periferică. Timpul de circulație a sângelui este ușor prelungit și presiunea venoasă este ușor crescută, constricție venoasă nesemnificativă. Patul vascular este redus. Fluxul sanguin renal, visceral, cutanat și de la nivelul membrelor este redus în timp ce fluxul coronarian este crescut. Vasele pulmonare sunt contractate, iar tensiunea arterială pulmonară este crescută.

#### Eficacitate și siguranță clinică

Fenilefrina este un vasoconstrictor puternic care acționează aproape exclusiv prin stimularea receptorilor alfa 1-adrenergici. O astfel de vasoconstricție arterială, însoțită și de vasoconstricție venoasă, asigură o creștere a tensiunii arteriale și a reflexului de bradicardie, iar acțiunea sa vasopresoare este mai slabă decât cea a noradrenalinei, dar cu o durată mai lungă. Este utilizat parenteral în tratamentul stărilor hipotensive, cum sunt cele întâlnite în timpul insuficienței circulatorii, anesteziei generale sau spinale sau hipotensiunii arteriale induse de medicamente. În multe studii clinice publicate, fenilefrina a fost utilizată cu risc scăzut la femeile gravide care au trecut prin anestezie spinală în timpul nașterii prin cezariană.

Fenilefrina a permis menținerea tensiunii arteriale materne aproape de normal, a redus incidența grețurilor și vărsăturilor fără a provoca acidoză fetală.

Vasoconstricția arterială puternică conduce la creșterea rezistenței fracției de ejeție a ventriculului (creșterea postsarcinii). Aceasta conduce la reducerea debitului cardiac care este mai puțin pronunțată la pacienții sănătoși dar poate fi exacerbată în cazul unui istoric de insuficiență cardiacă.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Distribuție

Volumul de distribuție după o singură doză este de 340 litri.

### Eliminare

Fenilefrina este eliminată în principal de rinichi sub formă de acid m-hidroximandelic și conjugați fenolici.

Când fenilefrina este injectată subcutanat sau intramuscular, durează 10 până la 15 minute pentru a produce efect. Injecțiile subcutanate și intramusculare sunt eficiente până la aproximativ una și respectiv două ore.

După administrarea intravenoasă, durata efectului este de 20 minute.

Legarea de proteinele plasmatică nu este cunoscută.

Nu există date disponibile despre farmacocinetică la grupe speciale de pacienți.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele preclinice de siguranță nu au relevat nici o constatare semnificativă a sigurantăi care să nu fi fost deja menționate în acest rezumat al caracteristicilor produsului.

Nu există date preclinice privind fertilitatea și efectele asupra reproducerii după expunerea la fenilefrină.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Clorură de sodiu

Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)

Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

Biorphen este incompatibil cu soluții alcaline, săruri ferice, fenitoină sodică și agenți de oxidare.

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

Fiole : 3 ani.

Flacon : 30 luni.

A se utiliza imediat după deschidere.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A nu se congela.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare și deschidere, vezi pct. 6.3.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Biorphen 0,1 mg/ml, soluție injectabilă/perfuzabilă.

Fiole de 5 ml din sticlă incoloră tip I prevăzute cu punct de rupere.  
Ambalaje a câte 10 fiole care conțin 5 ml de soluție injectabilă/perfuzabilă.

Flacon de 50 ml din sticlă incoloră tip I.  
Ambalaje cu câte 1 flacon care conține 50 ml de soluție injectabilă/perfuzabilă.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Nu este necesară diluția înainte de a se administra injecția/perfuzia cu Biorphen 0,1 mg/ml.  
Pentru utilizare unică.  
Orice medicament neutilizat sau deșeuri trebuie aruncate în conformitate cu cerințele locale.

#### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Sintetica GmbH,  
Albersloher Weg 11  
48155 Münster  
Germania

#### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

14478/2022/01 – ambalaj cu 10 fiole x 5 ml  
14478/2022/02 – ambalaj cu 1 flacon a 50 ml

#### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Decembrie 2019  
Data ultimei reînnoiri a autorizației : Mai 2022

#### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Noiembrie 2022