SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Biorphen 0,1 mg/ml otopina za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine za injekciju/infuziju sadrži 0,1 mg fenilefrinklorida, što odgovara 0,08 mg fenilefrina.
1 ampula od 5 ml otopine sadrži 0,5 mg fenilefrinklorida, što odgovara 0,4 mg fenilefrina.
1 bočica od 50 ml otopine sadrži 5 mg fenilefrinklorida, što odgovara 4 mg fenilefrina.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:
1 ampula od 5 ml otopine sadrži 0,77 mmol (ili 17,7 mg) natrija.
Svaka bočica od 50 ml otopine sadrži 7,7 mmol (ili 177 mg) natrija.
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju/infuziju.
Bistra, bezbojna otopina bez vidljivih čestica.
pH 3,0-5,0.
Osmolarnost: 270 do 300 mOsm/l.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Biorphen je indiciran u odraslih za liječenje hipotenzije tijekom spinalne, epiduralne ili opće anestezije.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli
Intravenska bolus injekcija:
Uobičajena doza je 50 µg fenilefrina koja se može ponoviti dok se ne postigne željeni učinak. Kod teške hipotenzije, doze se mogu povećati, ali ne bi trebale premašiti 100 µg u bolusu.
Neprekidna infuzija:
Početna doza je 25 do 50 µg/min fenilefrina. Doze se mogu povećati ili smanjiti kako bi se sistolički tlak krvi održao blizu normalnog. Doze između 25 i 100 µg/min su obično učinkovite.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega
U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega mogu biti potrebne niže doze Biorphena.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre:
U bolesnika s cirozom jetre mogu biti potrebne više doze Biorphena.

Stariji bolesnici:
Liječenje starijih bolesnika treba provoditi uz oprez.

Pedijatrijska populacija:

HALMED
29 - 04 - 2026
ODOBRENO

Sigurnost i djelotvornost fenilefrina u djece nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

Način primjene
Biorphen 0,1 mg/ml, otopina za injekciju/infuziju, za sporu intravensku bolusnu injekciju ili intravensku infuziju.
Biorphen 0,1 mg/ml, otopinu za injekciju/infuziju smije primijeniti samo zdravstveni radnik s odgovarajućom obukom i relevantnim iskustvom.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Fenilefrin se ne smije davati bolesnicima s teškom hipertenzijom ili perifernom vaskularnom bolešću. To može uzrokovati ishemiju s rizikom od gangrene ili vaskularne tromboze.

U kombinaciji s neizravno djelujućim simpatomimeticima: rizik od vazokonstrikcije i/ili hipertenzivnih kriza (vidjeti dio 4.5).

U kombinaciji s alfa-simpatomimetičkim agensima (kroz usta i/ili za nos) (: rizik od vazokonstrikcije i/ili hipertenzivne krize (vidjeti dio 4.5).

U kombinaciji s neselektivnim inhibitorima monoaminooksidaze (MAOI) (ili unutar 2 tjedna od prestanka terapije istima) zbog rizika od paroksizmalne hipertenzije te moguće fatalne hipertermije (vidjeti dio 4.5).

Biorphen se ne smije davati bolesnicima s teškim hipertiroidizmom.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Tijekom liječenja treba pratiti arterijski tlak krvi.
Biorphen treba davati oprezno bolesnicima s:
- dijabetesom,
- arterijskom hipertenzijom,
- aneurizmom,
- nekontroliranim hipertiroidizmom,
- koronarnom bolešću srca te kroničnom bolešću srca,
- bradikardijom,
- djelomičnom srčanom blokadom,
- tahikardijom,
- aritmijama,
- anginom pektoris (fenilefrin može potaknuti ili pogoršati anginu u bolesnika s koronarnom bolešću arterija te anamnezom angine),
- jednostavnom perifernom vaskularnom isnuficijencijom,
- glaukomom zatvorenog kuta.

Biorphen može potaknuti smanjenje minutnog volumena srca. Stoga ga se mora primijeniti uz iznimni oprez u bolesnika s aterosklerozom te u starijih i bolesnika s oštećenim cerebralnim ili koronarnim protokom. U bolesnika sa smanjenim srčanim ishodom ili koronarnom vaskularnom bolešću, potrebno je pažljivo nadzirati vitalne funkcije organa i razmotriti smanjenje doze, kada je sistemski krvni tlak blizu donje granice ciljanog raspona.
U bolesnika s teškim zatajenjem srca ili kardiogenim šokom Biorphen može uzrokovati pogoršanje srčanog zatajenja kao rezultat inducirane vazokonstrikcije (povećano tlačno opterećenje).
Posebnu pozornost treba obratiti izbjegavanju ekstravazacije kod injekcije fenilefrina jer to može uzrokovati nekrozu tkiva.

HALMED
29 - 04 - 2026
ODOBRENO

Primjena ovog lijeka istodobno sa sljedećim lijekovima ne preporučuje se zbog rizika od vazokonstrikcije i/ili hipertenzivne krize povezanih s njegovim neizravnim simpatomimetičkim učinkom (vidjeti dio 4.5):

- dopaminergičkim alkaloidima ergota (bromokriptinom, kabegolinom, lizuridom ili pergolidom) ili vazokonstriktorima (dihidroergotaminom, ergotaminom ili metizergidom, metilergometrinom)
- u kombinaciji s linezolidom

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po ml, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kombinacije koje su kontraindicirane (vidjeti dio 4.3)

- Neselektivni inibitori monoaminooksidaze (MAOI) (iproniazid, nialamid): rizik od paroksizmalne hipertenzije, moguće fatalna hipertermija. Zbog dugog trajanja djelovanja MAOI lijekova, ta je interakcija još uvijek moguća 15 dana nakon prekida terapije MAOI lijekovima.
- Neizravno djelujući simpatomimetici (efedrin metilfenidat, psuedoefedrin); rizik od vazokonstrikcije i/ili hipertenzivnih kriza.
- Alfa-simpatomimetički agensi (kroz usta i/ili za nos) (etilefrin, midodrin, nafazolin, oksimetazolin, sinefrin, tetrizolin, tuaminoheptan, timazolin): rizik od vazokonstrikcije i/ili hipertenzivne krize.

Kombinacije koje nisu preporučene (vidjeti dio 4.4)

- Dopaminergični ergot alkaloidi (bromokriptin, kabergolin, lizurid i pergolid): rizik od vazokonstrikcije i/ili hipertenzivne krize.
- Vazokonstriktori ergot alkaloidi: (dihidroergotamin, ergotamin, metilergotamin, metizergid): rizik od vazokonstrikcije i/ili hipertenzivne krize.
- Linezolid: rizik od vazokonstrikcije i/ili hipertenzivne krize.
- Triciklički antidepresivi (dezipramin, imipramin, nortriptilin): rizik od paroksizmalne hipertenzije s mogućnosti aritmija (inhibicija ulaska adrenalina ili noradrenalina u vlakna simpatikusa).
- Noradrenergični-serotoninergični antidepresivi (milnacipran, venlafaksin): rizik od paroksizmalne hipertenzije s mogućnosti aritmija (inhibicija ulaska adrenalina ili noradrenalina u vlakna simpatikusa).
- Selektivni inhibitori monoaminooksidaze tipa A (MAO) (moklobemid, toloksatan): rizik od vazokonstrikcije i/ili hipertenzivnih kriza.
- Gvanetidin i srodni proizvodi: značajan porast tlaka krvi (hiperaktivnost povezana sa smanjenjem tonusa simpatikusa i/ili inhibicijom ulaska adrenalina ili noradrenalina u vlakna simpatikusa). Ako se kombinacija ne može izbjeći, oprezno koristite niže doze simpatomimetika.
- Srčani glikozidi, kinidin: povećani rizik od aritmija.
- Halogenirani isparljivi anestetici (desfluran, enfluran, halotan, izofluran, metoksifluran, sevofluran): rizik od perioperativne hipertenzivne krize i aritmija.

Kombinacije koje zahtijevaju oprez

Oksitoksični agensi: Učinak presoaktivnih simpatomimetičkih amina je pojačan. Stoga neki oksitoksični agensi mogu uzrokovati tešku perzistirajuću hipertenziju te se mogu javiti moždani udari tijekom postpartalnog razdoblja.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni fenilefrina u trudnica ograničeni.

Sigurnost fenilefrina tijekom trudnoće nije utvrđena. Ispitivanja na životinjama su nedostatna s obzirom na učinke na trudnoću embrionalni/fetalni razvoj, parturiciju ili postnatalni razvoj i reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat. Ne preporučuje se primjena fenilefrina tijekom trudnoće osim ako to nije prijeko potrebno.

HALMED
29 - 04 - 2026
ODOBRENO

Primjena fenilefrina u kasnoj trudnoći ili tijekom poroda može potencijalno uzrokovati fetalnu hipoksiju i bradikardiju. Primjena injekcijskog fenilefrina moguća je tijekom trudnoće u skladu s indikacijama.

Kombinacija s nekim oksitocinskim lijekovima može uzrokovati tešku hipertenziju (vidjeti dio 4.5).

Dojenje
Fenilefrin/metaboliti se izlučuju u majčino mlijeko u tolikoj mjeri da su učinci na dojenčad/djecu vjerojatni. Primjena vazokonstriktora u majke predstavlja rizik za dijete od kardiovaskualrnih i neuroloških učinaka. Odluka o prekidu dojenja ili prekidu/suzdržavanju od terapije Biorphenom mora se donijeti uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist terapije za ženu. Međutim, u slučaju jednokratne bolus primjene majci tijekom poroda, dojenje je moguće.

Plodnost
Nisu dostupni podaci o plodnosti nakon izlaganja fenilefrinu (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije relevantno.

4.8 Nuspojave

Većina štetnih događaja fenilefrina je ovisna o dozi te su posljedica očekivanog farmakodinamičkog profila.
Najčešći štetni događaji su bradikardija, hipertenzivne epizode, mučnina i povraćanje. Hipertenzija je češća kod visokih doza.

Popis nuspojava
Učestalost: nije poznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	**Nuspojave**
Poremećaji imunološkog sustava	Preosjetljivost
Poremećaji metabolizma i prehrane	Abnormalni metabolizam glukoze
Psihijatrijski poremećaji	Euforija, agitacija, anksioznost, psihotična stanja, konfuzija
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja, trnci, osjećaj težine u glavi, nervoza, nesanica, parestezija, tremor
Poremećaji oka	Midrijaza, pogoršanje postojećeg glaukoma kuta zatvaranja
Srčani poremećaji	Refleksna bradikardija, aritmija, tahikardija, srčani arest, anginalna bol, palpitacije, ishemija miokarda
Krvožilni poremećaji	Krvarenje u mozgu, hipertenzija, hipotenzija s omaglicom, nesvjestica, navale crvenila, hladnoća kože, bljedilo
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Dispneja, plućni edem
Poremećaji probavnog sustava	Povraćanje, hipersalivacija, mučnina
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Dijaforeza, piloerekcija, znojenje, bijeljenje kože
Poremećaji mišićno- koštanog sustava i vezivnog tkiva	Mišićna slabost
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Otežano mokrenje, urinarna retencija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Ekstravazacijska nekroza na mjestu injekcije

HALMED
29 - 04 - 2026
ODOBRENO

Budući da se fenilefrin često koristi u intenzivnoj njezi u bolesnika s hipotenzijom i šokom, neki od prijavljenih ozbiljnih nuspojava i smrti vjerojatno su povezani s osnovnom bolešću, a ne s primjenom fenilefrina.

Ostale posebne populacije
Starije osobe: rizik od toksičnosti fenilefrina povećan je kod starijih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojave
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava; navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Predoziranje može inducirati ventrikularne ekstrasistole te kratke paroksizme ventrikularne tahikardije, osjećaj punine u glavi te trnce u ekstremitetima. Simptomi predoziranja uključuju glavobolju, povraćanje, hipertenziju i refleksnu bradikardiju te druge srčane aritmije.
Ako se dogodi prekomjerni porast krvnog tlaka, isti se može odmah spustiti alfa adrenergičkim blokirajućim agensom (npr. fentolaminom, 5 do 60 mg intravenski tijekom 10 do 30 minuta, uz ponavljanje ako je potrebno). Može se očekivati refleksna bradikardija uz značajan porast tlaka krvi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Srčani stimulansi, osim srčanih glikozida. Adrenergični i dopaminergični agensi. ATK oznaka: C01C A06

Mehanizam djelovanja
Fenilefrin djeluje prvenstveno izravnim učinkom na alfa-adrenergične receptore. U terapijskim dozama, lijek nema značajan učinak stimulansa na beta adrenerične receptore srca (beta1 adrenergične receptore), ali kad se daju veće doze može doći do značajne aktivacije tih receptora. Fenilefrin ne stimulira beta-adrenergične recepotre bronha ili perifernih krvnih žila (beta2-adrenergične receptore). Smatra se da alfa-adrenergični učinci proizlaze iz inhibicije proizvodnje cikličkog adenozin-3',5'-monofosfata (cAMP) inhibicijom enzima adenil ciklaze, s time da beta-adrenergični učinci proizlaze iz stimulacije aktivnosti adenil ciklaze. Fenilefrin također ima neizravni učinak oslobađajući norepinefrin iz njegovih mjesta pohrane.

Farmakodinamički učinci
Fenilefrin djeluje prvenstveno na kardiovaskularni sustav. Parenteralna primjena uzrokuje porast sistoličkog i dijastoličkog tlaka. Naglašena refleksna bradikardija, koju može blokirati atropin, odgovor je receptora za tlak na fenilefrin; nakon atropina, velike doze lijeka samo blago ubrzavaju rad srca. Minutni volumen srca neznatno je smanjen, a periferni otpor značajno povećan. Vrijeme cirkulacije krvi je blago produljeno, a venski tlak blago povećan, vensko suženje nije naglašeno. Većina krvožilnih sustava je sužena: bubrežni splahnični, protoci u koži te u udovima su smanjeni, ali je povećan koronarni protok. Plućne krvne žile su sužene te je arterijski tlak u plućima povišen.

Klinička djelotvornost i sigurnost
Fenilefrin je potentni vazokonstriktor koji djeluje isključivo kroz stimulaciju alfa-1-adrenergičkih receptora. Takva arterijska vazokonstrikcija, također popraćena venskom vazokonstrikcijom, osigurava porast krvnog tlaka i refleksnu bradikardiju te je njegova tlačna aktivnost slabija od one kod noradrenalina, ali duljeg trajanja. Primjenjuje se parenteralno u liječenju hipotenzivnih stanja, poput onih na koja se nailazi tijekom zatajenja krvotoka, opće ili spinalne anestezije ili hipotenzije izazvane lijekovima. U mnogim objavljenim kliničkim ispitivanjima, fenilefrin je korišten u trudnica s niskim rizikom koje se podvrgavaju spinalnoj anesteziji tijekom carskog reza.

HALMED
29 - 04 - 2026
ODOBRENO

Fenilefrin je omogućio održavanje majčinog krvnog tlaka blizu početnih vrijednosti te je smanjio incidenciju mučnine i povraćanja bez uzrokovanja fetalne acidoze.
Potentna vazokonstrikcija arterija rezultira u porastu otpora istisnoj frakciji ventrikula (povećano tlačno opterećenje). To rezultira u smanjenom minutnom volumenu srca što je manje izraženo u zdravih osoba, ali može se pogoršati u slučaju prethodnog zatajenja srca.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Distribucija
Volumen distribucije nakon pojedinačne doze je 340 litara.

Eliminacija
Fenilefrin se znatno izlučuje bubrezima kao m-hidrobademova kiselina te konjugati fenola.
Kad se ubrizga potkožno ili intramuskularno, za početak djelovanja fenilefrina potrebno je 10 do 15 minuta. Potkožne ili intramuskularne injekcije su učinkovite do otprilike jedan odnosno do dva sata.
Trajanje je 20 minuta nakon intravenske primjene.
Vezivanje na proteine plazme nije poznato.
Nema podataka o farmakokinetici u posebnim populacijama.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nema nekliničkih podataka bitnih za sigurnost osim onih u Sažetku opisa svojstava lijeka.
Nema nekliničkih podataka o plodnosti i učincima na reprodukciju nakon izlaganja fenilefrinu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid
kloridna kiselina (za podešavanje pH)
voda za injekcije.

6.2 Inkompatibilnosti

Biorphen nije kompatibilan s alkalnim otopinama, solima željeza i drugim metalima, fenitoinnatrijem i oksidirajućim agensima.
Ovaj se lijek ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Ampule: 3 godine.
Bočice: 30 mjeseci.

Koristiti odmah nakon otvaranja.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne zamrzavati.
Za uvjete čuvanja nakon otvaranja lijeka, pogledati dio 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Biorphen 0,1 mg/ml otopina za injekciju/infuziju.
Ampule volumena 5 ml s lomom na jednoj točki od prozirnog, bezbojnog stakla tipa I.
Kutija s 10 ampula koje sadrže 5 ml otopine za injekciju/infuziju.
Bočice od 50 ml, od bezbojnog stakla tipa I.

HALMED
29 - 04 - 2026
ODOBRENO

Kutija s 1 bočicom koja sadrži 50 ml otopine za injekciju/infuziju.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Razrjeđivanje prije injekcije/infuzije Biorphena 0,1 mg/ml nije potrebno.
Samo za jednokratnu uporabu.
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sintetica GmbH
Albersloher Weg 11
48155 Münster
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-220886917

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26. listopada 2020.
Datum obnove odobrenja: 07. ožujka 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

29.04.2026.

HALMED
29 - 04 - 2026
ODOBRENO