

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Biorphen, 10 mg/ml, rastvor za injekciju/infuziju

INN: fenilefrin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml rastvora sadrži 10 mg fenilefrin-hidrohlorida što odgovara 8,2 mg fenilefrina.

Jedna ampula od 1 mL sadrži 10 mg fenilefrin-hidrohlorida što odgovara 8,2 mg fenilefrina.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedna ampula od 1 ml sadrži 0,103 mmol (ili 2,36 mg) natrijuma.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju/infuziju

Bistar, bezbojan rastvor bez vidljivih čestica.

pH vrednost rastvora za injekciju/infuziju je 3,0-5,0

Osmolarnost rastvora za injekciju/infuziju je 270 do 300 mOsm/l

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Biorphen je indikovao kod odraslih za lečenje hipotenzije tokom spinalne, epiduralne ili opšte anestezije.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje:

Odrasli

Supkutana ili intramuskularna primena

Lek Biorphen 10 mg/ml, rastvor za injekciju/infuziju se može primeniti supkutano ili intramuskularno u dozi od 2 do 5 mg fenilefrin-hidrohlorida (što odgovara od 1,6 mg do 4 mg fenilefrina). U zavisnosti od odgovora, ukoliko je potrebno, mogu se primeniti naredne doze od 1 do 10 mg fenilefrin-hidrohlorida (što odgovara od 0,8 do 8 mg fenilefrina).

Kontinuirana infuzija

Moguće je primeniti i 10 mg fenilefrin-hidrohlorida (1 ml leka Biorphen, 10 mg/ml, rastvor za injekciju/infuziju) razblaženog u 500 mL 50mg/ml (5%) glukoze ili 9 mg/mL (0,9 %) rastvora natrijum-hlorida kao intravensku infuziju. Početna doza je 25 do 50 mikrograma/min fenilefrin-hidrohlorida (što odgovara 20 do 40 mikrograma/min fenilefrina). Doze se mogu povećati ili smanjiti kako bi se sistolni krvni pritisak održao blizu normalne vrednosti. Doze između 25 i 100 mikrograma/min fenilefrin-hidrohlorida (što odgovara 20 do 80 mikrograma/min fenilefrina) smatraju se efikasnim.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Niže doze leka Biorphen mogu biti potrebne kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Više doze leka Biorphen mogu biti potrebne kod pacijenata sa cirozom jetre.

Stariji pacijenti

Lečenje starijih pacijenta treba sprovoditi uz oprez.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost fenilefrina kod dece nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primene:

Lek Biorphen 10 mg/ml, rastvor za injekciju/infuziju je namenjen za primenu putem supkutane ili intramuskularne injekcije ili intravenske infuzije.

Lek Biorphen 10 mg/ml, rastvor za injekciju/infuziju treba da primenjuju samo zdravstveni radnici koji su prošli adekvatnu obuku i imaju odgovarajuće iskustvo.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju od pomoćnih supstanci iz odeljka 6.1.

Fenilefrin ne treba primenjivati kod pacijenata sa teškom hipertenzijom ili perifernom vaskularnom bolešću. To bi moglo da dovede do ishemije sa rizikom od gangrene i vaskularne tromboze.

Istovremena primena sa indirektnim simpatomimetičkim agensima: rizik od vazokonstrikcije i/ili hipertenzivne krize (videti odeljak 4.5).

Istovremena primena sa alfa-simpatomimetičkim agensima (oralnim i/ili nazalnim): rizik od vazokonstrikcije i/ili hipertenzivne krize (videti odeljak 4.5).

Istovremena primena sa neselektivnim inhibitorima monoaminoksidaze (MAOI) (ili tokom 2 nedelje od prestanka terapije ovim lekovima) zbog rizika od paroksizmalne hipertenzije i moguće fatalne hipertermije (videti odeljak 4.5).

Lek Biorphen ne bi trebalo davati pacijentima sa teškim oblikom hipertiroidizma.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Arterijski krvni pritisak bi trebalo da se prati tokom terapije.

Lek Biorphen mora oprezno da se primenjuje kod pacijenata sa:

- dijabetesom
- arterijskom hipertenzijom
- aneurizmom
- nekontrolisanom hipertireozom
- koronarnim srčanim oboljenjem i hroničnim srčanim oboljenjem
- bradikardijom
- parcijalnim srčanim blokom
- tahikardijom
- aritmijama
- anginom pectoris (fenilefrin može da izazove ili pogorša anginu pectoris kod pacijenata sa srčanim oboljenjem ili istorijom angine pectoris)

- lakše periferne vaskularne insuficijencije
- glaukoma zatvorenog ugla

Lek Biorphen može da dovede do smanjenja minutnog volumena srca. Iz tog razloga bi lek trebalo primenjivati uz izuzetan oprez kod pacijenata sa aterosklerozom, starijih pacijenata i pacijenata sa ograničenom cerebralnom ili koronarnom cirkulacijom.

Kod pacijenata sa smanjenim srčanim minutnim volumenom ili koronarnom vaskularnom bolešću, funkcije vitalnih organa treba pažljivo pratiti, a smanjenje doze treba razmotriti kada je sistemski krvni pritisak blizu donje granice ciljnog opsega.

Kod pacijenata sa teškom srčanom insuficijencijom ili kardiogenim šokom, lek Biorphen može da izazove pogoršanje srčane insuficijencije usled indukovane vazokonstrikcije (povećanje naknadnog opterećenja).

Injekcija fenilefrina mora da se primenjuje uz posebnu pažnju da bi se izbegla ektravazacija, pošto ista može da dovede do nekroze tkiva.

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega mogu biti potrebne niže doze.

Kod pacijenata sa cirozom jetre mogu biti potrebne veće doze.

Usled rizika od vazokonstrikcije i/ili hipertenzivne krize povezane sa njegovim indirektnim simpatomimetičkim dejstvom (pogledati odeljak 4.5), ne preporučuje se istovremena primena leka Biorphen 10 mg/ml

i sledećih lekova:

- dopaminergičkih (bromokriptin, kabergolin, lisurid, pergolid) ili vazokonstriktornih ergot alkaloida (dihidroergotamin, ergotamin ili metisergid, metilergometrin),
- u kombinaciji sa linezolidom

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po ml, što znači da je u suštini „bez natrijuma“.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Kombinacije koje su kontraindikovane (pogledati odeljak 4.3):

- Neselektivni inhibitori monoaminoooksidaze (MAOI) (iproniazid, nialamid): rizik od paroksizmalne hipertenzije, potencijalno fatalne hipertermije. Zbog dugog vremena dejstva MAOI, ova interakcija je moguća i do 15 dana nakon prekida terapije MAOI.
- Indirektni simpatomimetički agensi (efedrin, metilfenidat, pseudoefedrin): rizik od vazokonstrikcije i/ili hipertenzivne krize
- Alfa simpatomimetički agensi (oralni i/ili nazalni) (etilefrin, midodrin, nafazolin, oksimetazolin, sinefrin, tetrazolin, tuaminoheptan, timazolin): rizik od vazokonstrikcije i/ili hipertenzivne krize.

Kombinacije koje se ne preporučuju (odeljak 4.4):

- Dopaminergički ergot alkaloidi (bromokriptin, kabergolin, lisurid i pergolid): rizik od vazokonstrikcije i/ili hipertenzivne krize
- Vazokonstriktorni ergot alkaloidi (dihidroergotamin, ergotamin, metilergometrin, metisergid): rizik od vazokonstrikcije i/ili hipertenzivne krize
- Linezolid: rizik od vazokonstrikcije i/ili hipertenzivne krize
- Triciklični antidepresivi (desipramin, imipramin, nortriptilin): rizik od paroksizmalne hipertenzije sa mogućnošću aritmija (inhibicija ulaska adrenalina ili noradrenalina u simpatička vlakna).
- Noradrenergičko-serotoninski antidepresivi (milnacipran, venlafaksin): rizik od paroksizmalne hipertenzije sa mogućnošću aritmija (inhibicija ulaska adrenalina ili noradrenalina u simpatička vlakna).

- Selektivni inhibitori monoaminooksidaze tipa A (MAOI) (moklobemid, toloksatan): rizik od vazokonstrikcije i/ili hipertenzivne krize
- Gvanetidin i slični lekovi: suštinsko povećanje krvnog pritiska (hiperaktivnost povezana sa smanjenjem simpatičkog tonusa i/ili inhibicije ulaska adrenalina ili noradrenalina u simpatička vlakna). Ukoliko je nemoguće izbeći ovu kombinaciju, koristiti uz oprez i smanjene doze simpatomimetičkog agensa.
- Kardiotonični glikozidi, hinidin: povećan rizik od aritmija
- Halogeni isparljivi anestetici (desfluran, enfluran, halotan, izofluran, metoksifluran, sevofluran): rizik od perioperativne hipertenzivne krize i aritmija.

Kombinacije koje zahtevaju pažnju:

Oksitocinski agensi: Efekat presorskih simpatomimetičkih amina se potencira. Zbog toga, neki oksitocinski agensi dovode do teške, uporne hipertenzije, pa može doći do moždanog udara tokom post-porođajnog perioda.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Bezbednost fenilefrina tokom trudnoće nije ustanovljena. Studije na životinjama nisu dovoljne da bi se utvrdio efekat na trudnoću, razvoj embriona i fetusa, porođaj ili postnatalni razvoj. Potencijalni rizik po ljude nije poznat.

Fenilefrin ne treba primenjivati tokom trudnoće, osim ako je to neophodno.

Dojenje

Male količine fenilefrina luče se u humano mleko. Davanje vazokonstriktora majci dovodi do rizika od kardiovaskularnih i neuroloških efekata na odojče. Fenilefrin ne bi trebalo koristiti tokom dojenja, osim ukoliko potencijalni benefit ne prevazilazi potencijalni rizik.

Plodnost

Nisu poznati podaci o plodnosti nakon primene fenilefrina (pogledati odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja

Nije primenjivo.

4.8. Neželjena dejstva

Većina neželjenih efekata fenilefrina su dozno-zavisni i posledica očekivanog farmakodinamskog profila. Najčešći neželjeni efekti su bradikardija, hipertenzivne epizode, mučnina i povraćanje. Hipertenzija je češća kod viših doza.

Lista neželjenih reakcija

Učestalost: nepoznata (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)

Klasa sistema organa	Neželjeni efekat
Poremećaji imunskog sistema	Preosetljivost
Poremećaji metabolizma i ishrane	Abnormalni metabolizam glukoze

Psihijatrijski poremećaji	Euforija, uznemirenost, anksioznost, psihotična stanja, konfuzija
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja, žmarci, pritisak u glavi, nervoza, nesanica, parestezija, tremor
Poremećaji oka	Midrijaza, pogoršanje postojećeg angularnog glaukoma
Kardiološki poremećaji	Refleksna bradikardija, aritmija, tahikardija, srčani zastoj, anginozni bol, palpitacije, ishemija miokarda
Vaskularni poremećaji	Cerebralna hemoragija, hipertenzija, hipotenzija sa vrtoglavicom, nesvestica, crvenilo u licu, hladna koža, bledilo
Respiratorni, torakalni i mediastinalni poremećaji	Dispneja, plućni edem
Gastrointestinalni poremećaji	Povraćanje, hipersalivacija, mučnina
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Dijaforeza, ježenje kože, znojenje, bledilo
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Otežano mokrenje, zadržavanje urina
Opšti poremećaji i stanja na mestu primene	Nekroza usled ekstravazacije na mestu primene

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Predoziranje može dovesti do ventrikularne ekstrasistole i kratkih napada ventrikularne tahikardije, osećaja težine u glavi i žmarcima u ekstremitetima. Simptomi predoziranja uključuju glavobolju, povraćanje, hipertenziju i refleksnu bradikardiju i druge srčane aritmije.

Ukoliko dođe do prekomernog rasta krvnog pritiska, neophodno je odmah primeniti alfa-adrenergički blokator (npr. fentolamin, 5 do 60 mg i.v. tokom 10-30 minuta, ponoviti ukoliko je potrebno). Refleksna bradikardija se može očekivati sa značajnim porastom krvnog pritiska.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakoterapijska grupa: Stimulansi srčanog rada, osim kardi-toničnih glikozida. Adrenergički i dopaminergički agensi.

ATC šifra: C01CA06

Mehanizam dejstva

Fenilefrin ispoljava svoje dejstvo gotovo isključivo preko direktne stimulacije alfa-adrenergičkih receptora. U terapijskim dozama, aktivna supstanca nema značajno stimulativno dejstvo na beta-adrenergičke receptore srca (beta1-adrenergičke receptore). Međutim, pri primeni viših doza može doći do značajne aktivacije ovih receptora. Fenilefrin ne stimuliše beta-adrenergičke receptore bronhija ili perifernih krvnih sudova (beta 2-adrenergičke receptore). Veruje se da je alfa-adrenergički efekat rezultat inhibicije sinteze cikličnog adenzin-3',5'-monofosfata (cAMP) inhibicijom enzima adenilat ciklaze, dok je beta-adrenergički efekat posledica stimulacije aktivnosti adenil ciklaze.

Fenilefrin ima i indirektni efekat na oslobađanje noradrenalina iz depoa.

Farmakodinamski efekat

Fenilefrin prvenstveno deluje na kardiovaskularni sistem. Parenteralna primena dovodi do porasta sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska. Presorski odgovor na fenilefrin, praćen je izraženom refleksnom bradikardijom koja se može blokirati atropinom; nakon primene atropina, visoke doze leka dovode samo do blagog porasta srčane frekvence. Minutni volumen je neznatno smanjen, dok je periferni otpor značajno povećan. Vreme cirkulacije je blago produženo, a venski pritisak blago povišen; venska konstrikcija nije izražena. Većina vaskularnih korita (engl. *vascular bed*) je sužena; renalni i splahnični protok krvi, kao i protok krvi u koži i ekstremitetima su smanjeni, ali je koronarni protok krvi povećan. Pulmonalni krvni sudovi su suženi, a pulmonalni arterijski pritisak povišen.

Klinička efikasnost i bezbednost

Fenilefrin je potentni vazokonstriktor koji deluje gotovo isključivo stimulacijom alfa1-adrenergičkih receptora. Takva arterijska vazokonstrikcija, koja je praćena i venskom vazokonstrikcijom, dovodi do porasta krvnog pritiska i refleksne bradikardije. Njegova presorska aktivnost slabija je nego kod noradrenalina, ali duže traje. Fenilefrin se primenjuje parenteralno u terapiji hipotenzivnih stanja, poput onih koja se sreću za vreme spinalne, epiduralne ili opšte anestezije. U mnogim objavljenim kliničkim studijama fenilefrin je korišćen kod žena sa niskorizičnom trudnoćom koje su podvrgnute spinalnoj anesteziji tokom carskog reza.

Fenilefrin omogućava održavanje krvnog pritiska majke blizu početnih vrednosti i smanjuje učestalost mučnine i povraćanja bez izazivanja fetalne acidoze.

Potentna arterijska vazokonstrikcija dovodi do povećanog otpora ventrikularnoj ejekcionoj frakciji (povećan *afterload*). Ovo dovodi do smanjenja minutnog volumena, što je kod zdravih ljudi manje izraženo, ali može biti pojačano u slučaju prethodne insuficijencije srca.

5.2. Farmakokintetički podaci

Distribucija

Volumen distribucije nakon pojedinačne doze iznosi 340 litara.

Eliminacija

Fenilefrin se uglavnom izlučuje putem bubrega kao m-hidroksimandelična kiselina i fenolni konjugat. Kada se primeni subkutano ili intramuskularno, fenilefrinu je potrebno 10-15 minuta da deluje. Supkutane i intramuskularne injekcije deluju do jednog odnosno do dva sata. Nakon intravenske primene dejstvo traje oko 20 minuta.

Nisu poznati podaci o vezivanju za proteine plazme.
Nema dostupnih farmakokinetičkih podataka o posebnim populacijama.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Nema relevantnih pretkliničkih podataka o bezbednosti, osim onih već sadržanih u ovom Sažetku karakteristika leka.

Nema dovoljno pretkliničkih podataka na osnovu kojih bi se procenio uticaj primene fenilefrina na plodnost i reproduktivnost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Natrijum-hlorid,
Hlorovodonična kiselina (za podešavanje pH vrednosti),
Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

Lek Biorphen ne treba mešati sa sledećim supstancama: alkalnim rastvorima, solima gvožđa i drugih metala, fenitoin-natrijumom i oksidansima.

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim medicinskim proizvodima osim onih navedenih u odeljku 6.6.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe je 3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C. Ne čuvati u frižideru i ne zamrzavati.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Biorphen, rastvor za injekciju/infuziju, 10 mg/ml

Unutrašnje pakovanje je jednodelna ampula od providnog, bezbojnog stakla tip I hidrolitičke otpornosti, zapremine 2 ml koja sadrži 1 ml rastvora za injekciju/infuziju.

Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 10 ampula i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

1 ml rastvora leka Biorphen 10 mg/ml može se alternativno razblažiti u 500 ml rastvora glukoze 50 mg/ml (5%) ili rastvora natrijum-hlorida 9 mg/ml (0.9%) i primeniti intravenskom infuzijom.

Za jednokratnu primenu.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

UNI-CHEM D.O.O.,

Crnotravska 27, Beograd,

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

002156961 2025

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 27.10.2020.

Datum obnove: 27.04.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

April, 2026.