

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Fenilefrin Sintetica 10 mg/ml raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine za injiciranje vsebuje 10 mg fenilefrinijevega klorida, kar ustreza 8,2 mg fenilefrina. Ena ampula z 1 ml raztopine vsebuje 10 mg fenilefrinijevega klorida, kar ustreza 8,2 mg fenilefrina.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena ampula z 1 ml raztopine vsebuje 0,103 mmol (ali 2,36 mg) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

Bistra, brezbarvna raztopina, brez vidnih delcev.

pH 3,0–5,0

Osmolarnost: 270 do 300 mOsm/l.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Fenilefrin Sintetica je indicirano pri odraslih za zdravljenje hipotenzije med spinalno, epiduralno ali splošno anestezijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Zdravilo Fenilefrin Sintetica 10 mg/ml raztopina za injiciranje se lahko daje subkutano ali intramuskularno, v odmerku od 2 mg do 5 mg fenilefrina in, če je potrebno ter glede na odziv, z nadaljnjimi odmerki od 1 mg do 10 mg.

Alternativno lahko 8,2 mg fenilefrina (1 ml zdravila Fenilefrin Sintetica 10 mg/ml raztopina za injiciranje) razredčimo v 500 ml 5 % raztopine glukoze ali 0,9 % raztopine natrijevega klorida in nastalo raztopino infundiramo intravensko. Začetni odmerek je 25 do 50 µg/min fenilefrina. Odmerke je mogoče povečati ali zmanjšati, da sistolični krvni tlak ohranjamo blizu normalne vrednosti. Odmerki med 25 µg/min in 100 µg/min so se izkazali za učinkovite.

Bolniki z ledvično okvaro

Pri bolnikih z ledvično okvaro bodo morda potrebni manjši odmerki zdravila Fenilefrin Sintetica.

Bolniki z jetrno okvaro

Pri bolnikih s cirozo jeter bodo morda potrebni večji odmerki zdravila Fenilefrin Sintetica.

Starejši bolniki

Pri zdravljenju starejših bolnikov je potrebna previdnost.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost fenilefrina pri otrocih nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Fenilefrin Sintetica 10 mg/ml raztopina za injiciranje je za subkutano ali intramuskularno injiciranje.

Zdravilo Fenilefrin Sintetica 10 mg/ml raztopina za injiciranje lahko daje samo zdravstveno osebje, ki je ustrezno usposobljeno in izkušeno.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Fenilefrina ne smemo dajati bolnikom s hudo hipertenzijo ali boleznijo perifernih žil. Povzroči lahko ishemijo s tveganjem gangrene ali žilne tromboze.

V kombinaciji s posredno delujočimi simpatomimetiki obstaja tveganje za pojav vazokonstrikcije in/ali hipertenzivne krize (glejte poglavje 4.5).

V kombinaciji z alfa simpatomimetiki (peroralna in/ali nazalna uporaba) obstaja tveganje za pojav vazokonstrikcije in/ali hipertenzivne krize (glejte poglavje 4.5).

V kombinaciji z neselektivnimi zaviralci monoaminooksidaz (MAO) (ali v 2 tednih od prenehanja njihovega jemanja) obstaja tveganje za pojav paroksizmalne hipertenzije in potencialne smrtne hipertermije (glejte poglavje 4.5).

Zdravila Fenilefrin Sintetica se ne sme dati bolnikom s hudim hipertiroidizmom.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Med zdravljenjem je treba nadzorovati arterijski krvni tlak.

Zdravilo Fenilefrin Sintetica je treba previdno dajati bolnikom s/z:

- sladkorno boleznijo,
- arterijsko hipertenzijo,
- anevrizmo,
- nenadzorovanim hipertiroidizmom,
- koronarno boleznijo srca ali kronično boleznijo srca,
- bradikardijo,
- delnim srčnim blokom,
- tahikardijo,
- aritmijami,
- angino pectoris (fenilefrin lahko povzroči ali poslabša angino pectoris pri bolnikih s koronarno arterijsko boleznijo in anamnezo angine pectoris),
- periferno žilno insuficienco, ki ni močno izražena,

- glavkomom zaprtega zakotja.

Zdravilo Fenilefrin Sintetica lahko povzroči zmanjšanje minutnega volumna srca (*cardiac output*). Zato ga je treba pri bolnikih z aterosklerozo, pri starejših in bolnikih z oslABLJENIM možganskim ali koronarnim obtokom uporabljati zelo previdno. Pri bolnikih z zmanjšanim minutnim volumnom srca ali koronarno žilno boleznijo je potrebno natančno spremljati vitalne funkcije organov in razmisliti o zmanjšanju odmerka, ko je sistemski krvni tlak blizu spodnjega konca ciljnega območja.

Pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem ali kardiogenim šokom lahko zdravilo Fenilefrin Sintetica povzroči poslabšanje srčnega popuščanja, kar je posledica inducirane vazokonstrikcije (povečana sistolična obremenitev (*afterload*)).

Posebno pozornost je treba nameniti injiciranju fenilefrina, da preprečimo ekstrapazacijo, saj lahko ta povzroči odmiranje tkiva (nekrozo).

Pri bolnikih z ledvično okvaro bodo morda potrebni manjši odmerki.

Pri bolnikih z jetrno cirozo bodo morda potrebni večji odmerki.

Uporaba tega zdravila sočasno z naslednjimi zdravili ni priporočljiva, zaradi tveganja za pojav vazokonstrikcije in/ali hipertenzivne krize, v povezavi z njegovim posrednim simpatomimetičnim učinkom (glejte poglavje 4.5):

- dopaminergični ergot alkaloidi (bromokriptin, kabergolin, lizurid ali pergolid) ali vazokonstriktorji (dihidroergotamin, ergotamin ali metizergid, metilergometrin),
- v kombinaciji z linezolidom.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 1 ml, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kombinacije, ki so kontraindicirane (glejte poglavje 4.3):

- Neselektivni zaviralci monoaminoooksidaz (MAOI - *monoamine oxidase inhibitors*) (iproniazid, nialamid): tveganje za pojav paroksizmalne hipertenzije in tudi potencialno smrtne hipertermije. Zaradi dolgotrajnega delovanja MAOI je to medsebojno delovanje še vedno mogoče 15 dni po prekinitvi jemanja MAOI.
- Posredno delujoči simpatomimetiki (efedrin, metilfenidat, psevdoefedrin): tveganje za pojav vazokonstrikcije in/ali hipertenzivne krize.
- Alfa simpatomimetiki (peroralna in/ali nazalna uporaba) (etilefrin, midodrin, nafazolin, oksimetazolin, sinefrin (oksedrin), tetrizolin, tuaminoheptan, timazolin): tveganje za pojav vazokonstrikcije in/ali hipertenzivne krize.

Kombinacije, ki niso priporočljive (glejte poglavje 4.4):

- Dopaminergični ergot alkaloidi (bromokriptin, kabergolin, lizurid in pergolid): tveganje za pojav vazokonstrikcije in/ali hipertenzivne krize.
- Vazokonstriktorski ergot alkaloidi (dihidroergotamin, ergotamin, metilergometrin, metizergid): tveganje za pojav vazokonstrikcije in/ali hipertenzivne krize.
- Linezolid: tveganje za pojav vazokonstrikcije in/ali hipertenzivne krize.
- Triciklični antidepresivi (neselektivni zaviralci privzema monoaminov: dezipramin, imipramin, nortriptilin): tveganje za pojav paroksizmalne hipertenzije z možnostjo aritmij (zaviranje vstopa adrenalina ali noradrenalina v simpatična vlakna).

- Selektivni zaviralci privzema serotonina in noradrenalina (milnacipran, venlafaksin): tveganje za pojav paroksizmalne hipertenzije z možnostjo aritmij (zaviranje vstopa adrenalina ali noradrenalina v simpatična vlakna).
- Selektivni zaviralci monoaminooksidaz A (MAO) (moklobemid, toloksaton): tveganje za pojav vazokonstrikcije in/ali hipertenzivne krize.
- Gvanetidin in sorodna zdravila: občuten porast krvnega tlaka (hiperreaktivnost, povezana z zmanjšanjem simpatičnega tonusa in/ali zaviranjem vstopa adrenalina ali noradrenalina v simpatična vlakna). Če se kombinaciji ne moremo izogniti, je treba previdno uporabiti manjše odmerke simpatomimetikov.
- Kardiotionični glikozidi, kinidin: povečano tveganje za pojav aritmij.
- Halogenirani hlapni anestetiki (halogenirani ogljikovodiki) (desfluran, enfluran, halotan, izofluran, metoksifluran, sevofluran): tveganje za pojav perioperativne hipertenzivne krize in aritmij.

Kombinacije, ki zahtevajo previdnost:

Zdravila z oksitocinom: presorski učinek simpatomimetičnih aminov na tlak je potenciran. Zato lahko nekatera zdravila z oksitocinom povzročijo hudo perzistentno hipertenzijo in v poporodnem obdobju se lahko pojavijo kapi.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Varnost fenilefrina med nosečnostjo ni bila dokazana. Študije na živalih niso zadostne glede vpliva zdravila na nosečnost, razvoj zarodka/ploda, porod ali poporodni razvoj. Možno tveganje za ljudi ni znano. Fenilefrina se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je to nujno potrebno.

Dojenje

Majhne količine fenilefrina se izločajo v materino mleko. Uporaba vazokonstriktorjev pri materi, pri otroku povzroči tveganje za pojav srčno-žilnih in nevroloških učinkov. Fenilefrina se ne sme uporabljati v obdobju dojenja, razen če potencialne koristi pretehtajo potencialna tveganja.

Plodnost

Podatkov o plodnosti po izpostavljenosti fenilefrinu ni na voljo (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Podatek ni potreben.

4.8 Neželeni učinki

Večina neželenih učinkov fenilefrina je odvisna od odmerka in so posledica pričakovanega farmakodinamičnega profila.

Najpogostejši neželeni učinki so bradikardija, hipertenzivne epizode, slabost (navzea) in bruhanje. Hipertenzija je pogostejša pri velikih odmerkih.

Seznam neželenih učinkov

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

Organski sistem	Neželeni učinek
Bolezni imunskega sistema	Preobčutljivost
Presnovne in prehranske motnje	Nenormalna presnova glukoze

Organski sistem	Neželeni učinek
Psihiatrične motnje	Evforija, vznemirjenost, anksioznost, psihotična stanja, zmedenost
Bolezni živčevja	Glavobol, mravljinčenje, občutek polne glave, živčnost, nespečnost, parestezija, tremor
Očesne bolezni	Midriaza, poslabšanje obstoječega glavkoma zaprtega zakotja
Srčne bolezni	Refleksna bradikardija, aritmija, tahikardija, srčni zastoj, bolečina za prsnico, palpitacije, miokardna ishemija
Žilne bolezni	Možganska krvavitev, hipertenzija, hipotenzija z omotico, omedlevica, zardevanje, hladnost kože, bledica
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Dispneja, pljučni edem
Bolezni prebavil	Bruhanje, prekomerno nastajanje sline, slabost s siljenjem na bruhanje
Bolezni kože in podkožja	Diaforeza, piloerekcija, znojenje, bledenje kože
Bolezni sečil	Težave pri uriniranju, zastajanje urina
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Ekstravazacijska nekroza na mestu injiciranja

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje lahko povzroči ventrikularno ekstrasistolo in kratkotrajne paroksizme ventrikularne tahikardije, občutek polnosti v glavi in mravljinčenje okončin. Simptomi prekomernega odmerjanja vključujejo glavobol, bruhanje, hipertenzijo in refleksno bradikardijo ter druge srčne aritmije.

V primeru, da pride do čezmernega zvišanja krvnega tlaka, ga lahko takoj znižamo z antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa (perifernimi vazodilatatorji; npr. fentolaminom, v odmerku 5 mg do 60 mg intravensko, danim tekom 10–30 minut, ponovitve po potrebi). Z bistvenim zvišanjem krvnega tlaka se lahko pojavi refleksna bradikardija.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: spodbujevalci srčne funkcije brez kardiotioničnih glikozidov. Adrenergiki in dopaminergiki, Oznaka ATC: C01CA06

Mehanizem delovanja

Fenilefrin deluje predvsem z neposrednim učinkom na adrenergične receptorje alfa. Pri terapevtskih odmerkih zdravilo nima pomembnega spodbujevalnega učinka na srčne adrenergične receptorje beta (adrenergični receptorji beta 1), lahko pa se pojavi bistvena aktivacija teh receptorjev ob dajanju večjih odmerkov. Fenilefrin ne stimulira adrenergičnih receptorjev beta bronhijev ali perifernih krvnih žil (adrenergični receptorji beta 2). Domneva se, da so alfa-adrenergični učinki posledica zaviranja proizvodnje cikličnega adenozin-3',5'-monofosfata (cAMP) z zaviranjem encima adenilat ciklaze, medtem ko beta-adrenergični učinki izhajajo iz stimulacije aktivnosti adenilat ciklaze. Fenilefrin ima tudi posredni učinek s sproščanjem noradrenalina z njegovih mest skladiščenja.

Farmakodinamični učinki

Fenilefrin deluje predvsem na srčno-žilni sistem. Parenteralna uporaba povzroči povišanje sistoličnega in diastoličnega tlaka. Presorski odziv na fenilefrin spremlja občutna refleksna bradikardija, ki jo je mogoče blokirati z atropinom; po odmerjanju atropina veliki odmerki zdravila zgolj rahlo zvišajo srčni utrip. Minutni volumen srca se nekoliko zmanjša in periferna odpornost bistveno poveča. Čas obtoka se rahlo podaljša, venski tlak pa je rahlo zvišan; konstrikcija ven ni občutna. Večina žilja je zoženega; ledvični splahnlični, kožni krvni obtok in krvni obtok v okončinah so zmanjšani, medtem ko je koronarni krvni obtok povečan. Pljučne žile so zožene, pljučni arterijski tlak pa je zvišan.

Klinična učinkovitost in varnost

Fenilefrin je močan vazokonstriktor, ki deluje skoraj izključno s stimulacijo adrenergičnih receptorjev alfa 1. Takšna arterijska vazokonstrikcija, ki jo spremlja tudi venska vazokonstrikcija, povzroča zvišanje krvnega tlaka in refleksno bradikardijo, njen vpliv na tlak pa je šibkejši kot pri noradrenalinu, vendar traja dlje. Uporablja se parenteralno pri zdravljenju hipotenzivnih stanj, kot so tista, ki se pojavljajo pri motnjah krvnega obtoka, splošni ali spinalni anesteziji ali z zdravili povzročeni hipotenziji. V številnih objavljenih kliničnih študijah je bil fenilefrin uporabljen pri nosečnicah, pri katerih je obstajalo majhno tveganje, ki so prejele spinalno anestezijo pri carskem rezu. Fenilefrin je omogočal ohranjanje krvnega tlaka matere blizu normalne vrednosti ter zmanjšal pojavnost slabosti s siljenjem na bruhanje in bruhanja, pri tem pa ni povzročal acidoze pri plodu. Močna arterijska vazokonstrikcija, ki povzroči povečanje odpornosti iztisnega deleža prekata (povečana sistolična obremenitev (*afterload*)). Posledica tega je zmanjšanje minutnega volumna srca, ki je sicer manj izrazito pri zdravih ljudeh, vendar se lahko v primeru anamneze srčnega popuščanja okrepi.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Porazdelitev

Volumen porazdelitve po enkratnem odmerku je 340 litrov.

Izločanje

Fenilefrin se v glavnem izloča skozi ledvice kot m-hidroksi mandljeva kislina in fenolni konjugati. Pri subkutanem ali intramuskularnem injiciranju potrebuje fenilefrin od 10 do 15 minut, da začne učinkovati. Subkutane injekcije učinkujejo do ene ure, intramuskularne pa do dve uri.

Po intravenskem dajanju je ta čas 20 minut.

Vezava na plazemske proteine ni znana.

Podatkov o farmakokinetiki pri posebnih skupinah bolnikov ni na voljo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Razen podatkov vključenih v povzetku glavnih značilnosti zdravila ni drugih pomembnih predkliničnih podatkov o varnosti.

Ni predkliničnih podatkov o plodnosti in učinkih na sposobnost razmnoževanja po izpostavljenosti fenilefrinu.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravilo Fenilefrin Sintetica ni združljivo z alkalnimi raztopinami, železovimi solmi in drugimi kovinami, natrijevim fenitoinom in oksidacijskimi snovmi.

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta
Zdravilo uporabite takoj po odprtju.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Ne zamrzujte.
Za shranjevanje zdravila po odprtju glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Fenilefrin Sintetica 10 mg/ml raztopina za injiciranje
2 ml ampule OPC (*»one point cut«*) iz prozornega, brezbarvnega stekla tipa I.
Škatla z 10 ampulami, ki vsebujejo po 1 ml raztopine za injiciranje.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Navodila za redčenje zdravila Fenilefrin Sintetica 10 mg/ml raztopina za injiciranje:
1 ml zdravila Fenilefrin Sintetica lahko alternativno razredčimo v 500 ml 50 mg/ml (5 %) raztopine glukoze ali 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida in ga lahko infundiramo intravensko.
Samo za enkratno uporabo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sintetica GmbH
Albersloher Weg 11

48155 Münster
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/20/02732/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 22.07.2020

Datum zadnjega podaljšanja: 24.01.2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

08.12.2021