

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Phenylephrine Unimedic 10 mg/ml, concentraat voor oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een ml Phenylephrine Unimedic 10 mg/ml, concentraat voor oplossing voor injectie/infusie, bevat fenylefrinehydrochloride overeenkomend met 10 mg fenylefrine

Elke 2 ml ampul (met 1 ml oplossing) Phenylephrine Unimedic 10 mg/ml bevat fenylefrinehydrochloride overeenkomend met 10 mg fenylefrine.

Hulpstof met bekend effect:

Elke 2 ml ampul (met 1 ml oplossing) bevat 0,2 mmol (3,7 mg) natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor injectie/infusie, [steriel concentraat]

Heldere en kleurloze oplossing. pH 4,5-6,5

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van hypotensie tijdens spinale, epidurale en algehele anesthesie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Toe te dienen via intraveneuze injectie of infusie. Indien de oplossing en de container het mogelijk maken, dienen parenterale geneesmiddelen voor toediening visueel te worden gecontroleerd op deeltjes en verkleuring.

Dit product moet worden toegediend na voldoende verdunning. Zie rubriek 6.6 voor instructies over verdunning.

Volwassenen

Intraveneuze bolusinjecties

Eerst worden herhaalde bolusdoseringen van 50 tot 100 microgram (1-2 ml van de 50 microgram/ml verdunde oplossing of 0,5-1 ml van de 100 microgram/ml verdunde oplossing) gegeven totdat het gewenste resultaat is verkregen en voor de continue infusie wordt gestart. (Zie instructies voor verdunning in rubriek 6.6)

Continue infusie

Grote dosisvariaties komen voor. De initiële dosering is gewoonlijk binnen het bereik van 25 tot 50 microgram/min. De dosering kan vervolgens verhoogd of verlaagd worden om de systolische bloeddruk dicht bij de normale (streef)waarde te houden. Doseringen van 25 tot 100 microgram/min zijn beoordeeld als effectief.

Als er hogere doseringen dan 50 microgram/min vereist zijn of als er een neiging is tot reflexbradycardie moet er worden overgeschakeld naar andere vasopressoren.

De bloeddruk moet regelmatig worden gecontroleerd.

Nierbeschadiging

Lagere doseringen van fenylefrine kunnen nodig zijn bij patiënten met een beschadigde nierfunctie.

Leverbeschadiging

Hogere doseringen van fenylefrine kunnen nodig zijn bij patiënten met levercirrose.

Oudere patiënten

Behandeling van oudere patiënten dient met zorg uitgevoerd te worden.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en de werkzaamheid bij kinderen zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Parenterale toediening.

10 mg/ml: concentraat voor verdunning voor injecties of infusie

Phenylephrine Unimedic 10 mg/ml dient alleen te worden toegediend door beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg met een passende training en relevante ervaring.

Zorg ervoor dat de naald goed is ingebracht en voorkom extravasatie vanwege het risico van weefselbeschadiging/ischemie.

Voor instructies over verdunning van het product voorafgaand aan de toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Fenylefrine dient niet gebruikt te worden:

- bij patiënten met overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen,
- bij patiënten met ernstige hypertensie of perifere vasculaire aandoeningen vanwege het risico op ischemische gangreen of vasculaire trombose,
- in combinatie met non-selectieve monoamine-oxidaseremmers (MAO's) (of binnen twee weken na het beëindigen van de behandeling) vanwege het risico op paroxysmale hypertensie en mogelijk fatale hyperthermie (zie rubriek 4.5),
- bij patiënten met ernstige hyperthyroïdie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De arteriële bloeddruk dient tijdens de behandeling gecontroleerd te worden.

Fenylefrine dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met:

- diabetes mellitus,
- arteriële hypertensie,
- ongecontroleerde hyperthyroïdie,
- coronair hartfalen en chronische hartproblemen,
- niet ernstige perifere vasculaire insufficiëntie,
- bradycardie,
- gedeeltelijke hartblokkade,
- tachycardie,
- aritmie,
- angina pectoris (fenylefrine kan angina versnellen of verergeren bij patiënten met coronaire arteriële afwijkingen of een voorgeschiedenis van angina),
- aneurysma,
- gesloten-hoekglaucoom.

Fenylefrine kan een reductie van de cardiale output induceren. Daarom dient er voorzichtig gehandeld te worden bij toediening aan patiënten met arteriosclerose, ouderen en patiënten met verminderde cerebrale of coronaire circulatie. Bij patiënten met een verminderd cardiale output of coronaire vasculaire afwijkingen, dienen de vitale orgaanfuncties zorgvuldig gecontroleerd te worden en dient een aanpassing van de dosering overwogen te worden indien de systemische bloeddruk de ondergrens van de streefwaarde benadert.

Bij patiënten met ernstig hartfalen of cardiale shock, kan fenylefrine verergering van de hartafwijking veroorzaken als gevolg van de geïnduceerde vasoconstrictie (verhoging van de nabelasting van de hartspier).

Er dient bijzondere aandacht geschonken te worden aan fenylefrine injectie om extravasatie te voorkomen, omdat dit weefselnecrose kan veroorzaken.

Elke 2 ml ampul (met 1 ml oplossing) bevat 0,2 mmol (3,7 mg) natrium en wordt beschouwd als natriumvrij.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gecontraïndiceerde combinaties (zie rubriek 4.3)

- Niet-selectieve monoamine-oxidaseremmers (MAO-remmers) (iproniazid, nialamide)
Paroxysmale hypertensie, mogelijk fatale hyperthermie. Als gevolg van de lange werkingsduur van MAOI's is deze interactie nog mogelijk tot 15 dagen na het stopzetten van de MAOI.

Af te raden combinaties

- Dopaminerge ergot alkaloiden (bromocriptine, carbergoline, lisuride, pergolode)
Risico op vasoconstrictie en/of hypertensieve crisis.
- Vasoconstrictor ergot alkaloiden (dihydroergotamine, ergotamine, methylergometrine, methylsergide)
Risico op vasoconstrictie en/of hypertensieve crisis.
- Tricyclische antidepressiva (bijvoorbeeld imipramine)
Paroxysmale hypertensie met mogelijke aritmie (remming van toevoer van adrenaline of noradrenaline in de sympathische vezels).
- Noradrenerge-serotoninerge antidepressiva (minalcipram, venlafaxine)
Paroxysmale hypertensie met mogelijke aritmie (remming van toevoer van adrenaline of noradrenaline in de sympathische vezels).
- Selectieve type A monoamine oxidase remmers (MAOs) (moclobemide, toloxatone)
Risico op vasoconstrictie en/of hypertensieve crisis.
- Linezolid
Risico op vasoconstrictie en/of hypertensieve crisis.
- Guanethidine en aanverwante stoffen
Aanzienlijke stijging van arteriële druk (hyperreactiviteit verbonden aan de vermindering van sympathische tonus en/of remming in de toevoer van adrenaline of noradrenaline in sympathische vezels). Indien de combinatie niet voorkomen kan worden, gebruik dan voorzichtig lagere doseringen van de sympathomimetica.
- Cardiale glycosiden, quinidine
Verhoogd risico op aritmie.
- Vluchtige halogene anesthetica (desfluraan, enfluraan, halothaan, isofluraan, methoxyfluraan, sevofluraan)

Risico op perioperatieve hypertensieve crisis en aritmie.

Combinatie die voorzorgsmaatregelen bij gebruik vereisen

– Oxytogene stoffen

Het effect van vaatvernauwende aminen kan worden verhoogd. Daarom kunnen oxytogene stoffen een ernstige aanhoudende hypertensie veroorzaken en een hartaanval kan optreden tijdens de bevalling.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Dieronderzoeken geven geen eenduidig resultaat met betrekking tot reproductie toxiciteit en teratogeniciteit (zie rubriek 5.3). Toediening van fenylefrine in de laatste fase van de zwangerschap of tijdens de bevalling kunnen hypoxie en bradycardie bij de foetus veroorzaken. Phenylephrine Unimedic is niet aanbevolen tijdens de zwangerschap.

De combinatie met sommige oxytogene stoffen kan ernstige hypertensie veroorzaken (zie rubriek 4.5).

Borstvoeding

Kleine hoeveelheden fenylefrine kunnen uitgescheiden worden in de moedermelk en de orale biologische beschikbaarheid kan laag zijn. De toediening van vasoconstrictoren aan de moeder stelt het kind bloot aan een theoretische risico op cardiovasculaire en neurologische effecten. Echter, in geval van een éénmalige bolus toediening tijdens de bevalling, is borstvoeding mogelijk.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot vruchtbaarheid na blootstelling aan fenylefrine (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen bij fenylefrine die in de literatuur werden gerapporteerd, zijn bradycardie, perioden van hypertensie, misselijkheid en braken. De meeste bijwerkingen van fenylefrine zijn dosisafhankelijk.

Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen zijn vermeld per systeemorgaanklassen en frequentie. Frequenties: niet bekend (kan niet met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: lijst met bijwerkingen in tabelvorm

Immuunsysteemaandoeningen	
<i>Niet bekend</i>	Hypersensitiviteit
Psychische stoornissen	
<i>Niet bekend</i>	Angst, prikkelbaarheid, agitatie, psychotische toestand, verwardheid
Zenuwstelselaandoeningen	
<i>Niet bekend</i>	Hoofdpijn, nervositeit, slapeloosheid, paresthesie, trillen
Oogaandoeningen	
<i>Niet bekend</i>	Mydriase, verergering van reeds bestaande gesloten-hoekglaucoom
Hartaandoeningen	
<i>Niet bekend</i>	Reflexbradycardie, tachycardie, hartkloppingen, hypertensie, aritmie,

	angina pectoris, myocardiale ischemie
Bloedvataandoeningen	
<i>Niet bekend</i>	Hersenvloedingen, hypertensieve crisis
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
<i>Niet bekend</i>	Dyspnoe, pulmonair oedeem
Maagdarmstelselaandoeningen	
<i>Niet bekend</i>	Misselijkheid, braken
Huid- en onderhuidaandoeningen	
<i>Niet bekend</i>	Zweten, bleekheid of bleek worden van de huid, pilo-erectie, huidnecrose bij extravasatie
Skeletspierstelsel- bindweefselaandoeningen	
<i>Niet bekend</i>	Spierzwakte
Nier- en urinewegaandoeningen	
<i>Niet bekend</i>	Mictieproblemen en urineretentie

Omschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Omdat fenylefrine vaak gebruikt wordt in kritische situaties bij patiënten met hypotensie en shock, zijn verschillende van de ernstig gemelde bijwerkingen en overlijdens waarschijnlijk gerelateerd aan de onderliggende afwijking en niet gerelateerd aan het gebruik van fenylefrine.

Overige specifieke populaties

Ouderen: risico op fenylefrinetoxiciteit is verhoogd bij oudere patiënten (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Galileelaan 5/03, 1210 BRUSSEL

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Symptomen van overdosering bestaan uit hoofdpijn, misselijkheid, braken, paranoïde psychose, hallucinaties, hypertensie en reflexbradycardie. Cardiale aritmie zoals ventriculaire extrasystolen en korte paroxysmale perioden van ventriculaire tachycardie kunnen optreden.

Behandeling dient te bestaan uit symptomatische en ondersteunende maatregelen. Het hypertensieve effect kan behandeld worden met een alfa-adrenoceptorblokker, zoals fentolamine.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Adrenerge en dopaminerge stoffen, ATC-code: C01CA06

Werkingsmechanisme

Fenylefrine is een sterke vasoconstrictor die bijna exclusief werkt via stimulatie van de alfa-1-adrenerge receptoren. Arteriële vaatvernauwing gaat samen met een veneuze vaatvernauwing dat resulteert in een verhoogde bloeddruk en een reflexbradycardie. De sterke arteriële vaatvernauwing resulteert in een verhoogde weerstand die weer resulteert in een verlaging van cardiale output. Dit is minder duidelijk bij gezonde patiënten maar kan verergerd worden in geval van een eerder hartfalen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Samenvatting van de productkenmerken

De duur is 20 minuten na intraveneuze toediening.
Plasma-eiwit binding is onbekend.

Distributie

Het distributievolume van een eenmalige dosis is 340 liter.

Eliminatie en biotransformatie

Fenylefrine wordt voornamelijk uigescheiden via de nieren als m-hydroxy amandelzuur en fenolverbindingen.

Bijzondere patiëntenpopulaties

Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar bij bijzondere patiëntenpopulaties.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen preklinische data met relevantie voor de beoordeling van de veiligheid, anders dan die reeds vermeld zijn in deze samenvatting van productkenmerken.

Dieronderzoeken zijn onvoldoende om de effecten op vruchtbaarheid en reproductie te beoordelen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Natriumcitraat
Citroenzuur
Water voor injecties
Zoutzuur en natriumhydroxide voor pH-aanpassing.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopend:
2 jaar

Na opening en verdunning:

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 7 dagen bij kamertemperatuur (20-25°C). Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Als het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en -omstandigheden voor het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en dient het niet langer te worden bewaard dan 24 uur bij 2 tot 8°C, tenzij verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De ampullen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.
Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

2 ml glazen ampullen in verpakkingen van 5, 10, 20, 50 of 100 ampullen.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Oplossing met een hoge concentratie en die moet worden verdund voor de toediening.

Reconstitutie/verduunning:

Phenylephrine Unimedic 10 mg/ml wordt toegediend als een intraveneuze injectie of infusie na verduunning in natriumchloride 9 mg/ml (of glucose 50 mg/ml).

- Verduunning tot een concentratie van 100 microgram/ml: 1 ml van de 10 mg/ml oplossing wordt verdund in 100 ml natriumchloride 9 mg/ml (of glucose 50 mg/ml).
- Verduunning tot een concentratie van 50 microgram/ml: 1 ml van de 10 mg/ml oplossing wordt verdund in 200 ml natriumchloride 9 mg/ml of glucose 50 mg/ml.

Andere concentraties kunnen ook voorkomen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Unimedic Pharma AB
Box 6216
102 34 Stockholm
Zweden

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE515262

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 4 september 2017
Datum van laatste verlenging: 26 maart 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: 03/2021