

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Suprarenin 1mg/ml Ampullen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml enthält 1,2 mg Epinephrinhydrochlorid, entsprechend 1,0 mg Epinephrin (Adrenalin, linksdrehend) in der Konzentration 0,1 % („1:1.000“) in isotonischer Lösung.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 0,5 mg Natriummetabisulfit/ml. Natriumgehalt: 3,6 mg Natrium/ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Klare, farblose Lösung; pH-Wert: 2,5 bis 4,0.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Suprarenin 1 mg/ml wird angewendet bei:

- Herz-Kreislauf-Stillstand (kardiopulmonale Reanimation),
- schweren anaphylaktischen Reaktionen (Stadium III und IV),
- anaphylaktischem Schock,
- septischem Schock: bei persistierender Hypotonie trotz Volumensubstitution,
- lokal zur Gefäßverengung (z. B. bei Blutungen),

Ausnahme: chirurgische Eingriffe am Auge oder am Ohr.

Suprarenin wird angewendet bei Erwachsenen und Kindern ab 0 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die folgenden Angaben gelten für Erwachsene, sofern nicht ausdrücklich Kinder bei den Dosierungsempfehlungen genannt werden.

Allgemeine Hinweise:

Unverdünnt darf Suprarenin nur zur subkutanen oder intramuskulären Injektion angewendet werden. Intravenös, intraossär und endotracheal wird Suprarenin nur nach Verdünnen auf das Zehnfache angewendet. Hinweise zur Verdünnung siehe unter „Art der Anwendung“.

Herz-Kreislauf-Stillstand (kardiopulmonale Reanimation)

Die Maßnahmen bei einer Reanimation sollen entsprechend international anerkannten gültigen Notfall-Guidelines erfolgen.

Erwachsene

1 ml Suprarenin wird auf das Zehnfache verdünnt (siehe allgemeine Hinweise weiter oben). Davon injiziert man 10 ml (= 1 mg Epinephrin) intravenös. Wiederholung nach jeweils 3 bis 5 Minuten, falls nötig.

Wenn kein intravenöser Zugang gelegt werden kann, kann dieselbe Dosis in gleicher Verdünnung auch intraossär verabreicht werden.

Säuglinge und Kinder

1 ml Suprarenin wird auf das Zehnfache verdünnt (siehe allgemeine Hinweise weiter oben). Bei Kindern und Säuglingen injiziert man als Initialdosis 0,01 mg/kg Körpergewicht (= 0,1 ml/kg Körpergewicht einer Lösung 1:10.000) intravenös oder intraossär oder instilliert 0,1 mg/kg Körpergewicht (= 0,1 ml/kg Körpergewicht einer Lösung 1:1.000) in 3 bis 5 ml physiologischer Kochsalzlösung endotracheal. Bei Erfolglosigkeit alle 3 bis 5 Minuten wiederholen. Gegebenenfalls kann bei persistierender Erfolglosigkeit die Einzeldosis auf 0,1 mg/kg Körpergewicht intravenös oder intraossär erhöht werden. Nach Wiederherstellung eines spontanen Kreislaufs gibt man bei nicht beeinflussbarer Bradykardie 0,1 bis 1,0 µg/kg KG/min als Dauerinfusion, wobei sich die Dosierung streng nach dem klinischen Erfolg richtet.

Anaphylaktischer Schock

Die i. v. Gabe von Adrenalin ist möglich, aber die i. m. Injektion ist zu bevorzugen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Erwachsene

1 ml Suprarenin wird auf das Zehnfache verdünnt (siehe allgemeine Hinweise weiter oben). Davon injiziert man 1 ml (= 0,1 mg Epinephrin) langsam intravenös unter Puls- und Blutdruckkontrolle (Cave: Herzrhythmusstörungen!). Die Gabe von Suprarenin kann nach einigen Minuten wiederholt werden bis zur Stabilisierung des Kreislaufs.

Kinder

Die i. m. Gabe stellt die bevorzugte Applikationsart von Adrenalin dar. Eine i. v. Gabe ist unter entsprechendem Monitoring möglich (siehe auch Abschnitt 4.4).

Suprarenin wird auf das Zehnfache verdünnt i. v. angewendet. Es wird nach Wirkung titriert, ein Ansprechen wird ab 0,001 mg/kg KG i. v. (= 1 µg, entspricht 0,01 ml/kg KG der verdünnten Lösung) erwartet. Die i. v. Injektion soll langsam über 1 bis 2 Minuten erfolgen, eine Einzeldosis darf 0,05 mg nicht überschreiten.

Falls notwendig Wiederholung alle 15 bis 20 Minuten (auch endotracheale oder intraossäre Applikation möglich). Bei wiederholten Gaben kommt alternativ auch eine Dauerinfusion mit 0,05 bis 0,5 µg/kg KG/min infrage.

Schwere anaphylaktische Reaktionen (Stadium III und IV)

Die i. v. Gabe von Adrenalin ist möglich, die i. m. Injektion ist zu bevorzugen (siehe auch Abschnitt 4.4).

1 ml Suprarenin wird auf das Zehnfache verdünnt (siehe „Art der Anwendung“).

Erwachsene

Bei schweren anaphylaktischen Reaktionen wird 0,1 mg Epinephrin langsam intravenös injiziert (auch die endotracheale Applikation ist möglich). Diese Dosis kann in Abständen von initial 1 bis 2 Minuten, später 5 bis 10 Minuten wiederholt werden.

Bei schweren Verläufen ist eine hämodynamische Stabilisierung manchmal durch eine Dauerinfusion von Epinephrin in einer Dosierung von 0,05 bis 0,5 µg/kg KG/min zu erreichen.

Kinder

Die i. m. Gabe stellt die bevorzugte Applikationsart von Adrenalin dar.

Eine i. v. Gabe ist unter entsprechendem Monitoring möglich (siehe auch Abschnitt 4.4).

Suprarenin wird auf das Zehnfache verdünnt i. v. angewendet. Es wird nach Wirkung titriert, ein Ansprechen wird ab 0,001 mg/kg KG i. v. (= 1 µg, entspricht 0,01 ml/kg KG der verdünnten Lösung) erwartet. Die i. v. Injektion soll langsam über 1 bis 2 Minuten erfolgen, eine Einzeldosis darf 0,05 mg nicht überschreiten.

Falls notwendig, kann diese Dosis alle 15 bis 20 Minuten wiederholt werden (die Applikation kann auch endotracheal oder intraossär erfolgen). Sind wiederholte Gaben notwendig, kann man Epinephrin auch als Dauerinfusion von 0,05 bis 0,5 µg/kg KG/min intravenös geben.

Intramuskuläre Injektion

Suprarenin kann ohne weitere Verdünnung (1:1.000) auch intramuskulär gegeben werden, vor allem wenn keine notärztliche Versorgung möglich ist. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass aufgrund der lokalen Vasokonstriktion Suprarenin langsamer resorbiert wird und eine geringere Bioverfügbarkeit besteht.

Erwachsene

Es werden 0,3 bis 0,5 ml Suprarenin (= 0,3 bis 0,5 mg Epinephrin) intramuskulär (z. B. in den M. vastus lateralis) injiziert; die intramuskuläre Injektion kann nach 15 bis 20 Minuten wiederholt werden.

Ferner kann Suprarenin auch subkutan injiziert werden (Cave: Risiko lokaler Vasokonstriktion).

Kinder und Jugendliche

Die empfohlene Dosierung für Kinder und Jugendliche ist der Tabelle zu entnehmen:

Alter	Epinephrin-Dosis 1mg/ml (1:1.000 Lösung)
> 12 Jahre	0,5 mg i. m. (0,5 ml 1:1.000 Lösung)
6 - 12 Jahre	0,3 mg i. m. (0,3 ml 1:1.000 Lösung)
6 Monate - 6 Jahre	0,15 mg i. m. (0,15 ml 1:1.000 Lösung)
< 6 Monate	0,01 mg/kg i. m. (0,01 ml/kg 1:1.000 Lösung)

Falls notwendig, kann diese Dosis alle 5 bis 15 Minuten wiederholt werden, entsprechend Blutdruck, Puls und Atemfunktion. Eine Spritze mit kleinem Volumen ist zu verwenden.

Im septischen Schock, bei persistierender Hypotonie trotz Volumensubstitution

Suprarenin kann im septischen Schock dann indiziert sein, wenn durch ausreichende Volumensubstitution keine hämodynamische Stabilisierung zu erreichen ist. Hierzu wird Suprarenin am besten kontinuierlich intravenös mittels Perfusor appliziert. Die Dosierung richtet sich nach der hämodynamischen Situation und liegt zwischen 0,014 und 0,28 µg/kg KG/min. Praktisch bedeutet dies, dass z. B. bei einer Dosis von 0,1 µg/kg KG/min und einem Körpergewicht von 60 kg 1 ml Suprarenin im Verlauf von 3 Stunden appliziert wird. Eine individuelle Einstellung der Infusionsgeschwindigkeit unter fortlaufender Puls- und Blutdruckkontrolle bis zur Stabilisierung des Kreislaufs ist erforderlich.

Hinweis:

Volumenmangel und Azidose sind vor der Anwendung von Suprarenin möglichst auszugleichen.

Lokale Blutstillung

Zur Blutstillung bei lokalen, schwer beherrschbaren Blutungen wird mit einem Watte- oder Gazetupfer tamponiert. Der Tupfer soll mit nicht mehr als 10 Tropfen der auf das Zehnfache verdünnten Lösung (maximal 0,05 mg Epinephrin) getränkt werden.

Oto-Rhino-Laryngologie

Bei blutenden Mittelohrpolyphen, bei Operationen in der Nase und am Kehlkopf verwendet man eine auf das Zehnfache verdünnte Lösung (1:10.000). Bei schwerer Epistaxis wird bis zum Sistieren der Blutung ein mit der zehnfach verdünnten Lösung getränkter Gazestreifen eingelegt.

Nephrologie

Bei Blutungen der Harnröhre instilliert man einige Milliliter der auf das Zehnfache verdünnten Lösung. Bei Blasenblutungen und vor operativen Eingriffen verwendet man 100–150 ml der auf das Zehn- bis Fünzigfache verdünnten Lösung zur Blasenspülung.

Art der Anwendung

Suprarenin darf nicht intraarteriell angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Intravenös, intraossär und endotracheal wird Suprarenin nur nach Verdünnen auf das Zehnfache angewendet.

Unverdünnt darf Suprarenin nur zur subkutanen oder intramuskulären Injektion angewendet werden.

Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass aufgrund der lokalen Vasokonstriktion Suprarenin langsamer resorbiert wird und eine geringere Bioverfügbarkeit besteht. Die intramuskuläre Gabe weist hierbei im Vergleich zum subkutanen Applikationsweg die bessere Bioverfügbarkeit auf.

Ferner kann Suprarenin als Tampon oder Spüllösung lokal appliziert werden. Suprarenin wird Spülflüssigkeiten tropfenweise zugesetzt.

Nach jeder peripheren applizierten Dosis sind ca. 20 ml einer Spülflüssigkeit (0,9 % Kochsalzlösung) zu injizieren.

Nach jeder intraossär verabreichten Arzneimittelgabe soll ebenfalls ein Bolus 0,9 %ige Kochsalzlösung injiziert werden, um die Verteilung in die zentrale Zirkulation zu ermöglichen.

Herstellung einer 0,01 %igen Epinephrin-Lösung (= Verdünnen von Suprarenin auf das Zehnfache)

1 ml Suprarenin wird mit 9 ml isotonischer Natriumchloridlösung verdünnt; abhängig vom Anwendungsgebiet kann auch Wasser zu Injektionszwecken geeignet sein. Man erhält 10 ml 0,01 %ige Epinephrin-Lösung (0,1 mg Epinephrin/ml).

Dauer der Anwendung

Die Anwendungsdauer von Suprarenin ist kurz, entsprechend der akuten klinischen Situation, zum Beispiel bei Reanimation, Schockbehandlung und Blutstillung.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Natriummetabisulfit oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Systemisch darf Suprarenin nicht angewendet werden bei:

- Hypertonie
- Hyperthyreose
- Phäochromozytom
- Engwinkelglaukom
- Prostataadenom mit Restharnbildung
- paroxysmaler Tachykardie
- hochfrequenter absoluter Arrhythmie
- schweren Nierenfunktionsstörungen
- Koronar- und Herzmuskelerkrankungen
- sklerotischen Gefäßveränderungen

- Cor pulmonale

Lokal darf Suprarenin nicht angewendet werden bei:

- Engwinkelglaukom
- paroxysmaler Tachykardie
- hochfrequenter absoluter Arrhythmie
- Anästhesien im Endstrombereich, insbesondere von Fingern, Zehen, Penis, Nasenspitze

Die Anwendung im Rahmen einer Reanimation oder zur Behandlung schwerer anaphylaktischer/anaphylaktoider Reaktionen kann im Einzelfall auch in Gegenwart einer der oben genannten Gegenanzeigen gerechtfertigt sein.

Suprarenin darf nicht intraarteriell angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die intraarterielle Verabreichung ist wegen des Risikos eines Gangräs kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.2 und 4.3).

Anaphylaxie

Die i. m. Gabe stellt die bevorzugte Applikationsart bei der Initialbehandlung einer Anaphylaxie dar, die i. v. Gabe ist in der Intensiv- und Notfallmedizin besser geeignet. Eine Epinephrin-Lösung in der Verdünnung 1:1.000 (1 mg/ml) ist für eine i. v. Verabreichung nicht geeignet. Wenn Epinephrin 1:10.000 (0,1 mg/ml) nicht verfügbar ist, kann Epinephrin 1:1.000 nach Verdünnung auf 1:10.000 intravenös injiziert werden. Die i. v. Gabe von Epinephrin ist mit größter Vorsicht anzuwenden und den Spezialisten vorbehalten, die mit der i. v. Verabreichung von Epinephrin (Adrenalin) vertraut sind.

Aufgrund des Gehaltes an Natriummetabisulfit kann es, insbesondere bei Asthmapatienten, zu Überempfindlichkeitsreaktionen kommen, die sich als Erbrechen, Durchfall, keuchende Atmung, akuter Asthmaanfall, Bewusstseinsstörungen oder Schock äußern können.

Deshalb darf bei Patienten mit Sulfid-Überempfindlichkeit (besonders häufig bei Asthmatikern) Suprarenin nicht angewendet werden.

Bei unausgeglichener diabetischer Stoffwechsellage sowie bei Hyperkalzämie und Hypokaliämie ist bei systemischer Anwendung Vorsicht geboten.

Lokal darf Suprarenin nur nach sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiko, in niedrigstmöglicher Dosierung und unter sorgfältiger Überwachung angewendet werden bei:

- Hypertonie
- tachykarden Rhythmusstörungen
- Hyperthyreose
- Phäochromozytom
- Koronar- und Herzmuskelerkrankungen oder Herzinfarkt
- schwerer Arteriosklerose (insbesondere zerebraler Arteriosklerose)
- Cor pulmonale
- schweren Nierenfunktionsstörungen
- chronischen Lungenerkrankungen
- Mitralklappenstenose
- Prostatahyperplasie mit Restharnbildung.

Eine besonders enge Überwachung und Beschränkung auf die niedrigstmögliche Dosierung ist erforderlich bei Patienten mit verstärkter Anfälligkeit für Nebenwirkungen von Epinephrin, wie z. B. Patienten, die gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln behandelt werden, die die Wahrscheinlichkeit oder Schwere von Epinephrin-Nebenwirkungen erhöhen können (siehe Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen).

Dies gilt auch für Patienten, die im Falle von Nebenwirkungen besonders gefährdet wären, wie z. B. Kinder und Kleinkinder, alte Patienten, Patienten mit Diabetes mellitus, Patienten mit bestimmten Elektrolytstörungen wie z. B. Hypokaliämie, Hyperkalzämie oder Azidose.

Bei Patienten mit bestehendem Spontankreislauf kann die i. v. Gabe von Adrenalin lebensbedrohliche Hypertonie, Tachykardie, Arrhythmie und Myokardischämie bewirken.

Bei Patienten mit kongenitalem Long-QT-Syndrom (LQTS) oder katecholaminerger polymorpher ventrikulärer Tachykardie (CPVT) wurde während der Behandlung mit Suprenen ein erhöhtes Risiko für QT-Verlängerung und Torsade de Pointes (TdP) beobachtet. Darüber hinaus kann bei Patienten mit anderen Risikofaktoren für stressvermittelte QT-Verlängerung ein erhöhtes Risiko für QT-Verlängerung und TdP auftreten. Bei diesen Patienten ist bei der Anwendung von Epinephrin Vorsicht geboten.

Suprenen enthält Natriummetabisulfit, das in seltenen Fällen schwere Überempfindlichkeitsreaktionen und Bronchialkrämpfe (Bronchospasmen) hervorrufen kann.

Suprenen enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro ml, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Arzneimittel und/oder Wirkstoffe können die Wirkung oder Nebenwirkungen von Epinephrin verstärken:

Bei gleichzeitiger Anwendung von Enfluran, Isofluran, Halothan und anderen Inhalationsanästhetika, die das Herz gegen die Wirkung von Katecholaminen sensibilisieren, können tachykarde Herzrhythmusstörungen bis hin zum Kammerflimmern auftreten. Wird Epinephrin in solchen Fällen als Zusatz zu einem Lokalanästhetikum oder zur Blutstillung eingesetzt, so ist erhöhte Vorsicht angezeigt und sind bestimmte Epinephrin-Höchst Dosen zu beachten (siehe Fachinformation der Anästhetika).

Bei gleichzeitiger Therapie mit anderen Sympathomimetika (z. B. Orciprenalin, u. a. zur Asthmatherapie) kommt es zu einer Addition der Effekte; die gleichzeitige Anwendung wird daher nicht empfohlen.

Unter Wirkung von L-Thyroxin, Theophyllin, Oxytocin, Ornipressin, Carbazochrom, Herzglykosiden, Parasympatholytika (z. B. Atropin), bestimmten Antihistaminika (z. B. Diphenhydramin, Chlorphenamin), tri- oder tetrazyklischen Antidepressiva, Guanethidin, Reserpin, Levodopa, MAO-Hemmern und Hemmstoffen der Catechol-O-Methyltransferase (COMT) sowie Alkohol kann der Abbau von Epinephrin verlangsamt bzw. die Empfindlichkeit gegenüber Epinephrin und die Anfälligkeit für Herzrhythmusstörungen und andere unerwünschte Nebenwirkungen erhöht sein.

Folgende Arzneimittel und/oder Wirkstoffe können die Wirkung von Epinephrin abschwächen:
Alpha-Rezeptorenblocker (z. B. Phenoxybenzamin) und Phenothiazine können die blutdrucksteigernde Wirkung aufheben.

Betablocker können die kardialen und bronchodilatatorischen Wirkungen von Epinephrin aufheben. Vor allem die Gabe von nicht selektiven Betablockern kann eine hypertensive Krise mit anschließender Reflex-Bradykardie bis hin zum Herzstillstand auslösen.

Epinephrin kann die Wirkung anderer Arzneimittel verringern:

Epinephrin kann einen Blutzuckeranstieg bewirken und somit die Wirkung von Antidiabetika abschwächen.

Epinephrin kann die Wirkung anderer Arzneimittel verstärken:

Die Zugabe von Epinephrin zu Lokalanästhetika-Lösungen verzögert deren lokale Resorption und führt somit zu einer Verstärkung und Verlängerung der Wirkung der Lokalanästhetika.

Natriummetabisulfit ist eine sehr reaktionsfähige Verbindung. Es muss deshalb damit gerechnet werden, dass mit Suprarenin zusammen verabreichtes Thiamin (Vitamin B1) abgebaut wird.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Epinephrin ist plazentagängig. Nebenwirkungen beim Fetus sind wegen der begrenzten Anwendungsdauer und der kurzen Halbwertszeit nicht bekannt geworden. In manchen Fällen kann es jedoch zu einer verminderten Plazentadurchblutung kommen. Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass es auch zu Uteruskontraktionen und zur uterinen Vasokonstriktion kommen kann. Mit tokolytischer Wirkung ist zu rechnen.

Daher darf Suprarenin in der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung für den Foetus, in möglichst niedriger Dosierung, und unter sorgfältiger Überwachung angewendet werden.

Stillzeit

Epinephrin geht in die Muttermilch über. Da es oral nur wenig resorbiert und zudem schnell abgebaut wird, ist ein Abstillen nicht erforderlich.

Fertilität

Es wurden keine präklinischen Studien zur Fertilität durchgeführt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Aufgrund der Indikationen nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Ob und wie weit es zu unerwünschten Effekten kommt, hängt von der Epinephrin-Dosis und der individuellen Empfindlichkeit des Patienten ab. Die möglichen Nebenwirkungen leiten sich von der Hauptwirkung ab und sind meist Ausdruck einer zu hohen Dosierung oder zu raschen intravenösen Zufuhr. Die nachfolgend genannten Nebenwirkungen können sowohl bei systemischer als auch bei lokaler Anwendung auftreten.

Über die Häufigkeit der im Folgenden aufgeführten Nebenwirkungen liegen keine Informationen vor, das heißt die Häufigkeit ist auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

Erkrankungen des Immunsystems

Aufgrund des Gehaltes an Natriummetabisulfit kann es, insbesondere bei Asthmapatienten, zu Überempfindlichkeitsreaktionen kommen, die sich als Erbrechen, Durchfall, keuchende Atmung, akuter Asthmaanfall, Bewusstseinsstörungen oder Schock äußern können.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Hyperglykämie, metabolische Azidose, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie

Psychiatrische Erkrankungen

Angst, Halluzinationen, psychotische Zustände, Ruhelosigkeit, Nervosität

Erkrankungen des Nervensystems

Schwindel, Kopfschmerzen, Schwäche, Zittern, zerebrale Krampfanfälle, Unsicherheitsgefühl

Augenerkrankungen

Mydriasis

Herzerkrankungen

Myokardiale Ischämie, Myokardschädigung, Stress-Kardiomyopathie; Kardiogener Schock im Zusammenhang mit einer Stress-Kardiomyopathie; Tachykardie, Extrasystolie und andere tachykarde Herzrhythmusstörungen bis hin zum Kammerflimmern/Herzstillstand; Palpitationen, Angina pectoris, koronare Arteriospasmen, Hypotonie; QT-Verlängerung und Torsade de Pointes in prädisponierten Patienten (siehe Abschnitt 4.4).

Gefäßerkrankungen

In vielen Stromgebieten Vasokonstriktion, insbesondere im Bereich der Haut, der Schleimhäute und der Nieren; Periphere Ischämie, die zu Gangränen in den Extremitäten führen kann, in Verbindung mit einer hohen Dosis, längeren Anwendung oder gleichzeitiger Anwendung von Sympathomimetika; Kältegefühl in den Extremitäten; Blutdruckanstieg, in einigen Fällen mit Gefahr von zerebralen Blutungen.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Dyspnoe, Lungenödem

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Hypersalivation, Übelkeit, Erbrechen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Blässe, Hyperhidrose

Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Muskelkrämpfe.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Oligurie, Anurie, Miktionschwierigkeiten

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Asthenie, ischämische Nekrosen im Anwendungsgebiet (z. B. an der Haut), insbesondere bei para- oder perivasaler Gabe

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Trasengasse 5

1200 WIEN

Österreich

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Bei Überdosierung treten durch allgemeine Vasokonstriktion folgende Symptome auf:

Systemisch: Blutdruckanstieg; blasse bis blassgraue, kalte, schlecht durchblutete Haut; Tachykardie, Kreislaufzentralisation, Atemnot, Schwindel, Ohnmacht, Kammerflimmern, Atemlähmung, Lungenödem.

Periphere Ischämie die zu Gangrän in den Extremitäten führen kann, in Verbindung mit einer hohen Dosis oder längeren Anwendung.

Insbesondere bei älteren Patienten können aus dem Blutdruckanstieg zerebrovaskuläre oder andere Blutungen und Hemiplegie resultieren. Bei myokardialen Nekrosen können kardiale Insuffizienzzeichen und Rhythmusstörungen auftreten. Des Weiteren kann es zu Nierenversagen, metabolischer Azidose und Lungenödem kommen.

Lokal: Zunächst weiß verfärbte Hautbezirke entlang der Infusionsvene, später ausgedehnte und tiefgreifende Hautnekrosen.

Therapie

Als Gegenmaßnahme empfiehlt sich, in Rückenlage, eine kombinierte alpha- und betaadrenerge Blockade, z. B. mit Labetalol. Die Infusion eines rasch wirkenden Alpharezeptorenblockers wie Phentolamin oder vorsichtige Infusion eines vasodilatatorisch wirkenden Präparates wie Natrium-Nitroprussid oder Glyceroltrinitrat können vorteilhaft wirken.

Epinephrin wird im Körper rasch inaktiviert und hat eine kurze Wirkungszeit. Eine Behandlung gegen die Nebenwirkungen ist im Wesentlichen unterstützend. In vielen Fällen ist ein Abbruch der Infusion oder verringern der Durchflussrate ausreichend.

Bei Eintreten einer Extravasation sollte die Infiltration mit einem Alpha-Blocker beispielsweise Phentolamin so schnell wie möglich und nicht später als 12 Stunden erfolgen. Dies kann Schmerzen lindern und Gewebsnekrosen verhindern.

Bei supraventikulären Arrhythmien kann ein Betarezeptorenblocker wie Propranolol indiziert sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Kardiostimulanzien, exkl. Herzglykoside, adrenerge und dopaminerge Mittel, ATC-Code: C01CA24.

Wirkmechanismus

Der Wirkstoff Epinephrin bezeichnet das biologisch aktive, linksdrehende oder R-(–)-Adrenalin; es ist das physiologische Hormon aus den chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks. Die physiologischen Funktionen von Epinephrin sind die betarezeptorvermittelte Regulation von Herzfrequenz und myokardialer Kontraktilität, die Regulierung des Tonus der glatten Muskulatur, der Drüsensekretion und vor allem von Stoffwechselaktivitäten unter Belastung.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die pharmakologischen Wirkungen von Epinephrin werden in komplexer Weise durch Stimulation von Alpha- und Betarezeptoren vermittelt; in Abhängigkeit von Rezeptorverteilung in den Zielorganen sowie Dosis und Applikationsweise von Epinephrin können alpha- oder betaadrenerge Effekte überwiegen.

Im niedrigen Dosisbereich (etwa 1 bis 2 µg/Minute beim Erwachsenen) überwiegen beta₁- und beta₂-adrenerge Wirkungen: Beschleunigung von kardialer Reizbildung und Reizleitung, Abnahme der Refraktärzeit, Steigerung der myokardialen Kontraktilität, dadurch Zunahme der Herzfrequenz und des Herzzeitvolumens, Anstieg des systolischen Blutdruckes. Gewöhnlich kommt es zu einer Abnahme des peripheren Gefäßwiderstandes und des diastolischen arteriellen Druckes (Beta₂-Wirkung, insbesondere an den Gefäßen der Skelettmuskulatur), wobei der arterielle Mitteldruck noch gleich bleibt. Der Tonus der Bronchialmuskulatur nimmt ab (beta₂-adrenerg); dieser Effekt ist bei Bronchospasmus besonders ausgeprägt.

Bei mittleren Dosierungen kombinieren sich beta- und alphaadrenerge Wirkungen: Zunahme von Herzfrequenz, Herzzeitvolumen und arteriellem Druck, Konstriktion von Haut- und Nierengefäßen, Verringerung von Durchblutung und Elektrolytausscheidung der Nieren, Vasodilatation im Bereich der Skelettmuskulatur und des Splanchnikus, metabolisch bedingte Koronardilatation.

Mit steigender Dosierung treten die alphaadrenergen Effekte von Vasokonstriktion und Zunahme des peripheren Widerstandes mehr in den Vordergrund. Dadurch kann eine Gegenregulation ausgelöst werden, welche die zunächst tachykarde Herzfrequenz in bradykard übergehen lässt.

Hohe Dosen von Epinephrin (über 10 µg/Minute beim Erwachsenen) wirken kardial stark stimulierend und in der Gefäßperipherie überwiegend alphaadrenerg: Tachykardie, Arrhythmie, Zunahme des peripheren Widerstandes und Anstieg des Blutdruckes im großen und kleinen Kreislauf.

Selektive Rezeptorblockade verändert die Wirkungen von Epinephrin folgendermaßen:

Alpharezeptorblockade führt durch Vasodilatation zum Abfall des peripheren Widerstandes und des mittleren Blutdruckes („Adrenalin-Umkehr“); die kardiale Stimulation bleibt dabei erhalten.

Nicht selektive Betarezeptorblockade lässt dagegen durch Vasokonstriktion den Blutdruck ansteigen und hemmt die bronchospasmolytische Wirkung von Epinephrin.

Die wichtigsten metabolischen Effekte von Epinephrin sind Steigerung der Serumkonzentrationen von Glukose, Laktat und freien Fettsäuren und Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Therapeutisch sind folgende Wirkungen von Suprenin von Bedeutung:

In der Reanimation

Blutdrucksteigerung zur Wiederherstellung einer ausreichenden koronaren und zerebralen Perfusion unter externer Herzmassage, Einleitung einer spontanen Herzaktion, Umwandlung von hochfrequentem Kammerflimmern in ein gröberes, leichter elektrisch defibrillierbares Muster.

Bei bradykardem Low-Output-Syndrom (nach Reanimation, anaphylaktischem Schock oder kardiopulmonalem Bypass):

Steigerung von Herzminutenvolumen und Blutdruck; das Verhältnis von kardialer und vasa-peripherer Stimulation kann durch Kombination von Epinephrin mit anderen Sympathomimetika bzw. mit Vasodilatoren oder Alpharezeptorenblockern so variiert werden, dass zum Beispiel eine Steigerung der Herzleistung bei relativ niedrigem myokardialen Sauerstoffverbrauch und ohne wesentliche Einschränkung der Nierenperfusion resultiert.

Im anaphylaktischen Schock

Bronchospasmolyse, durch Vasokonstriktion Rückgang von Mukosaödem, Tonisierung der Gefäße und Anhebung des Blutdruckes.

Bei lokaler Anwendung

Vasokonstriktion, dadurch Stillung von Sickerblutungen, Schleimhautabschwellung, Resorptionsverzögerung von Lokalanästhetika, Allergenen und Toxinen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Serumhalbwertszeit von Epinephrin beträgt ca. 3 Minuten. Die Wirkung hält nach intravenöser Injektion nur wenige Minuten an. Bei intramuskulärer und subkutaner Anwendung ist die Resorption durch Vasokonstriktion verzögert, die Wirkung protrahiert. Von Schleimhäuten, auch von der Bronchialschleimhaut, wird Epinephrin zunächst rasch resorbiert, die Bioverfügbarkeit von endotracheal appliziertem Suprenin wird mit 60–100 % angegeben; die Serumkonzentration von Epinephrin bleibt niedriger als nach intravenöser Gabe und fällt langsamer wieder ab. Die durch endotracheale Anwendung erreichbaren Wirkungen halten daher länger an, erfordern jedoch 2- bis 3-mal so hohe Wirkstoffmengen. Bei oraler Gabe ist Suprenin nahezu unwirksam, da es im Darm und bei der anschließenden ersten Leberpassage abgebaut wird.

Verteilung

Nach parenteraler Applikation findet eine schnelle Verteilung in Herz, Milz, verschiedenen Drüsengewebe und adrenergen Nerven statt. Epinephrin ist zu ca. 50 % an Plasmaproteine gebunden. Die Plasmakonzentration zeigt einen schnellen, biexponentiellen Abfall. Die mittlere Clearance rate liegt bei 9,4 l/min.

Epinephrin ist plazentagängig und tritt in die Muttermilch über.

Biotransformation

Die Metabolisierung von Epinephrin findet primär in der Leber statt und führt über Methylierung der phenolischen 3-Hydroxygruppe durch die Catechol-O-methyltransferase (COMT) und oxidative Abspaltung der Aminogruppe durch die Monoaminoxidase (MAO) zu 3-Methoxy-4-hydroxy-mandelsäure (Vanillinmandelsäure).

Elimination

Bis zu 90 % einer i. v. Dosis werden mit dem Urin ausgeschieden, hauptsächlich als glucuronierte und konjugierte Metaboliten, nur ca. 5 % als unveränderte Muttersubstanz.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Adrenalin wird seit vielen Jahren in den beschriebenen Indikationen beim Menschen verwendet. Umfassende präklinische Daten liegen nicht vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriummetabisulfit (E 223),
Natriumchlorid,
Natriumhydroxid,
Salzsäurelösung 10 %,
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Suprarenin ist sehr empfindlich gegenüber Sauerstoff und Metallionen, besonders bei pH-Werten über 5.

Da Suprarenin 1mg/ml Ampullen Sulfit enthalten, ist von Mischungen mit anderen Arzneimitteln abzusehen, weil die Kompatibilität nicht gesichert ist.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

Nur zur einmaligen Entnahme.

Werden die Ampullen innerhalb der Laufzeit aus dem Kühlschrank genommen und anschließend bei Raumtemperatur (25 °C) gelagert, verkürzt sich die Restlaufzeit auf maximal 6 Monate, wobei das Verfalldatum der Packung nicht überschritten werden darf. Danach ist die jeweilige Packung zu verwerfen. Daher ist das Datum der Entnahme aus dem Kühlschrank auf der Originalverpackung und auf dem Etikett der Ampulle einzutragen.

Epinephrin wird durch Luftsauerstoff abgebaut. Die Autoxidation wird beschleunigt durch Licht, Schwermetallspuren und alkalisch reagierende Lösungen. Zum Schutz vor Autoxidation ist Suprarenin daher mit Inertgas überlagert und enthält Sulfit als Antioxidans.

Haltbarkeit der verdünnten Lösung

Aus Suprarenin hergestellte Lösungen sind innerhalb von 24 Stunden zu verbrauchen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C). In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißglasampullen (Typ I) zu je 1 ml Injektionslösung.

Packungsgröße: 5 Stück.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zu Rezepturen mit Suprarenin ist nur Neutralglas bzw. hydrolysebeständiges Glas (Glasart I oder II Ph. Eur.) zu verwenden. Spritzen und Kanülen müssen insbesondere frei von alkalisch reagierenden Rückständen sein. Die Lösung muss klar und farblos sein. Eine auch nur geringe Farbtönung oder eine Trübung deutet auf einen beginnenden Abbau des Wirkstoffmoleküls hin.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 3.416

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. Mai 1952

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 1. Juli 2009

10. STAND DER INFORMATION

09/2021

Rezeptpflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig