Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Adrenalin 1:1000 Pädia

1 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Ampulle mit 1 ml Injektionslösung enthält 1 mg Epinephrin/Adrenalin vorliegend als 1,82 mg Epinephrinhydrogentartrat/Adrenalinhydrogentartrat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Natriummetabisulfit (Ph. Eur.), Natriumchlorid

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Behandlung des Herz-Kreislauf-Stillstandes (kardiopulmonale Reanimation)
- Behandlung akuter schwerer anaphylaktischer Reaktionen (Schock, schwere Dyspnoe, Bewusstseinstrübung)
- Vasokonstriktorischer Zusatz zu Lokalanästhetika
- Lokale Anwendung zur Gefäßverengung (z. B. bei Blutungen), nicht jedoch bei chirurgischen Eingriffen am Auge oder am verletzten Ohr bzw. vor einem chirurgischen Eingriff am Ohr.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Behandlung des Herz-Kreislauf-Stillstandes (kardiopulmonale Reanimation)

Adrenalin 1:1000 Pädia wird vor der Anwendung auf das Zehnfache verdünnt (siehe 4.2 „Art und Dauer der Anwendung“).

Von der 0,01%igen Lösung (Verdünnungsverhältnis 1:10.000) erhalten

- Erwachsene und Jugendliche ab 15 Jahren (ab 50 kg Körpergewicht): 5 bis 10 ml (entsprechend 0,5 bis 1 mg Epinephrin) in Abhängigkeit von der Wirkung langsam intravenös

- Säuglinge und Kinder bis zu 14 Jahren (bis 50 kg Körpergewicht): 0,1 ml/kg Körpergewicht (KG) (entsprechend 0,01 mg Epinephrin/kg KG) in Abhängigkeit von der Wirkung langsam intravenös.

Falls erforderlich, kann nach Entscheidung des Arztes die Behandlung alle 3 bis 5 Minuten wiederholt werden.

Gelingt es nicht in kurzer Zeit einen venösen Zugang herzustellen, dann kann Adrenalin 1:1000 Pädia in Ausnahmefällen beim intubierten Patienten auch tief endotracheal instilliert werden;

hierfür sind jedoch höhere Dosen erforderlich: 2 bis 3 ml Adrenalin 1:1000 Pädia, verdünnt auf ca. 10 ml (= 2 bis 3 mg Epinephrin).

Behandlung akuter schwerer anaphylaktischer Reaktionen

Intramuskuläre Anwendung

Die intramuskuläre Anwendung (i. m.) ist die beste Art der Anwendung bei den meisten Personen, denen zur Behandlung einer akuten Anaphylaxie Adrenalin 1:1000 Pädia verabreicht werden muss, wobei die in Tabelle 1 angegebenen Dosen anzuwenden sind.

Im Allgemeinen beträgt die empfohlene Epinephrin-Dosis 0,01 mg pro Kilogramm Körpergewicht (10 Mikrogramm/kg).

Bei Erwachsenen beträgt die empfohlene Epinephrin-Dosis 0,5 mg (500 Mikrogramm).

Bei Kindern kann, sofern das Gewicht nicht bekannt ist, die folgende Tabelle, in der die empfohlenen Dosen nach Alter aufgelistet sind, zu Rate gezogen werden:

Tabelle 1. Dosis der i. m. Injektion von Adrenalin 1:1000 bei einer schweren anaphylaktischen Reaktion

Alter	**Dosis**	**Volumen Adrenalin 1:1000 (1 mg/ml)**
Erwachsene	500 Mikrogramm (0,5 mg)	0,5 ml
Kinder > 12 Jahre	500 Mikrogramm (0,5 mg)	0,5 ml
Kinder 6 bis 12 Jahre	300 Mikrogramm (0,3 mg)	0,3 ml
Kinder 6 Monate bis 6 Jahre	150 Mikrogramm (0,15 mg)	0,15 ml
Jünger als 6 Monate	10 Mikrogramm/kg (0,01 mg/kg)	0,01 ml/kg
Falls erforderlich, können diese Dosen in Abständen von 5–15 Minuten abhängig von Blutdruck, Puls und Atemfunktion mehrfach gegeben werden. Es sollte eine Spritze mit geringem Volumen verwendet werden.		

Intravenöse Anwendung

Bei einer schweren Erkrankung des Patienten und bei ernsthaften Bedenken hinsichtlich eines ausreichenden Blutkreislaufs und Resorption an der i. m. Injektionsstelle kann Adrenalin 1:1000 Pädia durch eine intravenöse Injektion (i. v.) verabreicht werden.

Intravenös verabreichtes Epinephrin sollte nur durch Personen mit Erfahrung in der Anwendung und Titration von Vasopressoren in der klinischen Praxis angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4). Im Fall von intravenös verabreichtem Epinephrin muss die Dosistitration je nach Ansprechverhalten in 50 Mikrogramm-Schritten als Bolusinjektion oder langsame intravenöse Gabe erfolgen. Diese Dosis darf nur als Lösung mit einer 1:10.000 Verdünnung (d. h. eine 1:10 ml-Verdünnung des Ampulleninhalts) verabreicht werden. Die unverdünnte 1:1.000 Epinephrinlösung darf nicht i. v. verabreicht werden.

Nach Verdünnung auf 1:10.000 (= 0,01%ige Lösung) erhalten

- Erwachsene, Jugendliche und Kinder (ab 10 kg Körpergewicht): eine langsame intravenöse Gabe unter Puls- und Blutdruckkontrolle in Abhängigkeit von der Wirkung, beginnend mit 1 ml (entsprechend 0,1 mg Epinephrin) (Cave Herzrhythmusstörungen!)

- Kinder (bis 10 kg Körpergewicht): eine langsame intravenöse Gabe unter Puls- und Blutdruckkontrolle in Abhängigkeit von der Wirkung, beginnend mit 0,1 ml/kg

Körpergewicht (KG) (entsprechend 0,01 mg Epinephrin/kg KG) (Cave Herzrhythmusstörungen!).

Falls erforderlich, kann nach Entscheidung des Arztes die Injektion jeweils mit der gleichen Dosis nach einigen Minuten bis zur Stabilisierung des Kreislaufs wiederholt werden.

Zusatz zu Lokalanästhetika (wie Lidocainhydrochlorid)

Zur Verlängerung der lokalanästhetischen Wirkung in Verdünnungen wie 1:100.000 zur zahnärztlichen Anwendung oder 1:200.000 zur Infiltrationsanästhesie.

Lokale Blutstillung

Zur Blutstillung bei lokalen, schwer beherrschbaren Blutungen wird mit einem Watte- oder Gazetupfer tamponiert. Der Tupfer sollte mit nicht mehr als 10 Tropfen der auf das Zehnfache verdünnten Lösung (maximal 0,05 mg Epinephrin) getränkt werden. Bei schwerer Epistaxis wird bis zum Sistieren der Blutung ein mit der zehnfach verdünnten Lösung getränkter Gazestreifen eingelegt.

Bei Blutungen der Harnröhre werden einige Milliliter der zehnfach verdünnten Lösung (1:10.000) instilliert.

Bei Blasenblutungen und vor operativen Eingriffen verwendet man 100 bis 150 ml der 1:10.000 bis 1:50.000 verdünnten Lösung zur Spülung.

Art der Anwendung

Die Injektionslösung ist nur zur einmaligen Entnahme vorgesehen. Die Anwendung muss unmittelbar nach Öffnung der Ampulle erfolgen. Nicht verbrauchte Reste sind zu verwerfen.

Die *unverdünnte* Injektionslösung Adrenalin 1:1000 Pädia darf nur zur intramuskulären Injektion (nicht intravasal, nicht endotracheal) angewendet werden.

Die beste Stelle für eine i. m. Injektion ist der anterolaterale Bereich des mittleren Drittels des Oberschenkels. Die für die Injektion verwendete Nadel muss lang genug sein, um zu gewährleisten, dass das Epinephrin in einen Muskel injiziert wird. Intramuskuläre Injektionen von Adrenalin 1:1000 Pädia in das Gesäß sollten aufgrund des Risikos von Gewebsnekrosen vermieden werden.

Die Dauer der Behandlung und die Anzahl der Injektionen werden entsprechend der akuten klinischen Situation individuell vom Arzt festgelegt.

Adrenalin 1:1000 Pädia kann nach Verdünnung auf 1:10.000 intravenös injiziert, lokal appliziert oder in besonderen Fällen endotracheal instilliert werden. Die Art der Anwendung ist vom Anwendungsgebiet abhängig.

Herstellung der 0,01%igen Lösung:

1 ml Adrenalin 1:1000 Pädia wird mit 9 ml isotonischer Natriumchlorid-Lösung verdünnt (entsprechend 0,1 mg Epinephrin/ml).

Die Injektionslösung ist nur zur einmaligen Entnahme vorgesehen. Die Herstellung der 0,01%igen Lösung muss unmittelbar nach Öffnung der Ampulle erfolgen. Nicht verbrauchte Reste der unverdünnten Lösung sind zu verwerfen.

Hinweise zur Lagerung der hergestellten Verdünnung siehe 6.3.

4.3 Gegenanzeigen

Adrenalin 1:1000 Pädia darf *systemisch* nicht angewendet werden bei

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Hypertonie
- Thyreotoxikose
- Phäochromozytom
- Koronar- und Herzmuskelerkrankungen
- sklerotischen Gefäßveränderungen
- Cor pulmonale
- schweren Nierenfunktionsstörungen
- Prostataadenom mit Restharnbildung
- paroxysmaler Tachykardie
- hochfrequenter absoluter Arrhythmie
- Engwinkelglaukom.

Unter ärztlicher Verantwortung kann die Anwendung von Epinephrin zur systemischen Notfalltherapie sowie bei schweren anaphylaktischen Reaktionen im Einzelfall bei vitaler Indikation auch bei einer der oben aufgeführten Gegenanzeigen gerechtfertigt sein.

Adrenalin 1:1000 Pädia darf *lokal* nicht angewendet werden bei

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Anästhesien im Endstrombereich wie Finger- und Zehenendglieder, Nase, Kinn, Ohrmuschel, Penis
- Engwinkelglaukom
- paroxysmalen Tachykardien
- hochfrequenter absoluter Arrhythmie.

Adrenalin 1:1000 Pädia darf nicht intraarteriell angewendet werden.

Adrenalin 1:1000 Pädia darf aufgrund des Gehaltes an Natriummetabisulfit nicht bei Bronchialasthmatikern mit Sulfitüberempfindlichkeit angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Das Arzneimittel sollte nur mit besonderer Vorsicht in der niedrigst-möglichen Dosierung unter sorgfältiger Überwachung angewendet werden bei

- unausgeglichener diabetischer Stoffwechsellage
- Hyperkalzämie
- Hypokaliämie
- älteren Patienten
- Patienten mit erhöhtem Sympathikotonus
- Patienten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die die Wahrscheinlichkeit oder Schwere von Epinephrin-Nebenwirkungen erhöhen können (siehe 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“)
- Azidose
- Kindern und Kleinkindern.

Darüber hinaus darf Adrenalin 1:1000 Pädia lokal nur nach sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiko, in der niedrigsten möglichen 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
- chronischen Lungenerkrankungen oder Mitralstenose
- schweren Nierenfunktionsstörungen
- Prostatahyperplasie mit Restharnbildung.

Die intramuskuläre Injektion wird in der Regel bei der Initialbehandlung der Anaphylaxie bevorzugt, während die intravenöse Verabreichung für die Behandlung auf der Intensivstation oder in der Notaufnahme besser geeignet ist. Die Epinephrin-Injektion 1:1000 (1 mg/ml) ist nicht für den intravenösen Gebrauch geeignet. Wenn eine Epinephrin-Injektion 1:10.000 (0,1 mg/ml) nicht verfügbar ist, muss vor der intravenösen Verabreichung die 1:1000-Lösung zu einer 1:10.000-Lösung verdünnt werden. Die intravenöse Verabreichung von Epinephrin ist mit größter Vorsicht auszuführen und sollte am besten Spezialisten, die hiermit vertraut sind, vorbehalten bleiben.

Nach der Verabreichung von Epinephrin/Adrenalin bei Patienten mit kongenitalem Long-QT-Syndrom oder katecholaminerger polymorpher ventrikulärer Tachykardie wurden Fälle von QTc-Verlängerung und Torsade de pointes berichtet.

Adrenalin 1:1000 Pädia sollte nur unter Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses zusammen mit anderen Sympathomimetika gegeben werden (siehe 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“).

Die Anwendung von Adrenalin 1:1000 Pädia kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.
Die gesundheitlichen Folgen der Anwendung von Adrenalin 1:1000 Pädia als Dopingmittel können nicht abgesehen werden, schwerwiegende Gesundheitsgefährdungen sind nicht auszuschließen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro ml unverdünnte Injektionslösung.
Zur Anwendung kommt jedoch in der Regel eine auf das Zehnfache verdünnte Injektionslösung (Verdünnung von 1 ml Adrenalin 1:1000 Pädia mit 9 ml isotonischer Natriumchlorid-Lösung). Eine Dosiereinheit (10 ml der verdünnten Lösung) kann deshalb bis zu 35 mg Natrium enthalten, entsprechend 1,8 % der von der WHO für Erwachsene empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Natriummetabisulfit (Ph. Eur.) kann selten schwere Überempfindlichkeitsreaktionen und Bronchospasmen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Wechselwirkungen sind zwischen Adrenalin 1:1000 Pädia und anderen Arzneimitteln möglich:

Bei gleichzeitiger Gabe von Enfluran, Isofluran, Halothan oder anderen Inhalationsnarkotika, 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 sind bestimmte Epinephrin-Höchstdosen zu beachten (siehe Produktinformation der Anästhetika).

Ebenso ist bei Gabe von Präparaten, die das Herz für Arrhythmien sensibilisieren können, wie z. B. Digitalis-Präparate, und solchen, die zu einer Hypokaliämie führen können, wie z. B. Diuretika, mit einer gesteigerten Bereitschaft zu Herzrhythmusstörungen zu rechnen.

Ein additiver Effekt tritt bei gleichzeitiger Therapie mit anderen Sympathomimetika wie z. B. Orciprenalin auf.

Die sympathomimetische Wirkung von Epinephrin kann bei gleichzeitiger Gabe von Hemmstoffen der Monoaminooxidase und der Catechol-O-Methyl-Transferase, Levodopa, Oxytocin, Ornipressin, Carbazochrom, Parasympatholytika (z. B. Atropin), tri- oder tetrazyklischen Antidepressiva, Guanethidin, Reserpin, Theophyllin, Levothyroxin-Natrium, einigen Antihistaminika - wie insbesondere Chlorphenamin, Tripelenamin und Diphenhydramin – sowie Alkohol verstärkt werden.

Alpha-Rezeptorenblocker (z. B. Phenoxybenzamin) und Phenothiazine können die blutdrucksteigernde Wirkung, Beta-Rezeptorenblocker die kardialen und bronchodilatatorischen Wirkungen von Epinephrin aufheben. Vor allem die Gabe von nichtselektiven Beta-Rezeptorenblockern (z. B. Propranolol) kann eine hypertensive Krise mit Bradykardie bis hin zum Herzstillstand auslösen.

Die Blutzuckersenkung durch Antidiabetika kann durch Epinephrin vermindert werden, da Epinephrin zu einer Hemmung der Insulinfreisetzung in der Bauchspeicheldrüse führen kann.

Die Gabe zusammen mit Lokalanästhetika kann zu einer Verstärkung und Verlängerung der Wirkung der Lokalanästhetika führen.

Wegen der Möglichkeit unerwünschter Interaktionen kann es notwendig sein, auf die Gabe von Epinephrin zu verzichten, Epinephrin in reduzierter Dosis einzusetzen, die Dosis der Interaktionspartner zu reduzieren oder diese (rechtzeitig!) vor Anwendung von Epinephrin abzusetzen.

Besonderer Hinweis:
Natriummetabisulfit ist eine sehr reaktionsfähige Verbindung. Es muss deshalb damit gerechnet werden, dass mit Adrenalin 1:1000 Pädia zusammen verabreichtes Thiamin (Vitamin B_1) abgebaut wird.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Epinephrin ist plazentagängig. Wirkungen auf den Fetus sind wegen der begrenzten Anwendungszeit und der kurzen Halbwertszeit nicht bekannt geworden. Unter Umständen 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 Adrenalin 1:1000 Pädia in der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung, in möglichst niedriger Dosierung und unter sorgfältiger Überwachung angewendet werden.

Stillzeit
Epinephrin geht in die Muttermilch über. Da Epinephrin oral jedoch nur in geringem Maße resorbiert wird und zudem schnell abgebaut wird, braucht nicht abgestillt werden.

Fertilität
Daten zum möglichen Einfluss von Epinephrin auf die Fertilität des Menschen liegen nicht vor.

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

Adrenalin 1:1000 Pädia kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch die Sehleistung und somit das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird.

4.8 Nebenwirkungen

Folgende Nebenwirkungen können abhängig von der Epinephrindosis und der individuellen Empfindlichkeit des Patienten sowohl bei systemischer als auch bei lokaler Anwendung auftreten. Da die Häufigkeit der Nebenwirkungen auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar ist, können hierzu keine Angaben gemacht werden.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Hyperglykämie, metabolische Azidose, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie

Psychiatrische Erkrankungen
Unruhe, Nervosität, Angst, Halluzinationen, psychotische Zustände

Erkrankungen des Nervensystems
Schwindel, Kopfschmerz, Tremor, zerebrale Krampfanfälle, Unsicherheitsgefühl

Augenerkrankungen
Mydriasis

Herzerkrankungen
Myokardiale Ischämie, Myokardschädigung, Stress-Kardiomyopathie, Tachykardie, Extrasystolie und andere tachykarde Arrhythmien bis hin zum Kammerflimmern und Herzstillstand, Palpitationen, Angina pectoris, Koronararterienspasmus

Gefäßerkrankungen
In vielen Stromgebieten Vasokonstriktion, insbesondere im Bereich der Schleimhäute und der Nieren, Kältegefühl in den Extremitäten, Hypertonie, unter Umständen mit der Gefahr von Hirnblutungen

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums
Dyspnoe, Lungenödem

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Hypersalivation, Übelkeit, Erbrechen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Blässe, Hyperhidrose

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Muskelkrämpfe

Erkrankungen der Niere und Harnwege
Oligurie, Anurie, Miktionsschwierigkeiten

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Asthenie, ischämische Nekrosen im Anwendungsgebiet (z. B. an der Haut), insbesondere bei para- oder perivasaler Gabe

Diesen Epinephrin- (Adrenalin-) Nebenwirkungen kann durch Applikation eines Alpha-Sympatholytikums oder der Gabe eines peripheren Vasodilatators (z. B. Nitroprussid-Natrium) entgegengewirkt werden (siehe 4.9 „Überdosierung“).

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: http://www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

Zentrale Symptome

Angstgefühl, Beklemmung, nervöse Unruhe, Erregungszustände, Zittern, Verwirrung, Reizbarkeit, ggf. Übelkeit und Erbrechen

Herz-Kreislauf-Symptome

Vasokonstriktion mit Hypertonie bis zu zerebralen Blutungen und Lungenödem, blasse bis blassgraue, kalte, schlecht durchblutete Haut, Reflexbradykardie, Kreislaufzentralisation, Tachykardie, Arrhythmie, Kammerflimmern, Herzstillstand, pektanginöse Beschwerden, Palpitationen, Atemnot, Atemlähmung, Hypotonie mit Schwindelgefühl, Ohnmacht.

Bei myokardialen Nekrosen: Insuffizienzzeichen und unter Umständen Rhythmusstörungen.

Lokale Symptome

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

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

- Horizontallagerung des Patienten zur Kreislaufentlastung
- Vitalfunktionen sichern, ggf. Sauerstoffbeatmung
- bei einem akuten und bedrohlichen Blutdruckabfall unverzüglich Flachlagerung des Patienten mit Hochlagerung der Beine
- bei einem aktuten und bedrohlichen Blutdruckanstieg vorsichtige Infusion eines vasodilatatorisch wirkenden Arzneimittels oder von Nitroprussid-Natrium oder Glyceroltrinitrat (siehe 4.8 „Nebenwirkungen“)
- bei paravasaler Gewebsschädigung: Infusion unterbrechen bzw. durch zentralvenösen Katheter weiterführen.
  Infiltration mit einem vasodilatatorisch wirkenden Präparat in Hyaluronidase (Herstellerinformation beachten).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Adrenerge und dopaminerge Mittel
ATC-Code: C01CA24

Epinephrin bezeichnet als INN das biologisch aktive, linksdrehende oder R-(–)-Adrenalin; es ist das physiologische Hormon aus den chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks. Reines Epinephrin ist auch der Wirkstoff von Adrenalin 1:1000 Pädia.

Epinephrin (Adrenalin) gehört zur Gruppe der Katecholamine. Es wird vor allem in den chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks gebildet und neben wenig Norepinephrin durch das autonome Nervensystem gesteuert cholinerg freigesetzt. Über das Blut gelangt es zu den Erfolgsorganen und übt dort Neurotransmitter- und Hormonfunktionen im Sinne einer Aktivierung des sympathischen Systems aus. Epinephrin reagiert mit allen adrenergen Rezeptoren (α_1-, α_2-, β_1- und β_2-Rezeptoren). Die Wirkungen sind abhängig vom organspezifischen Rezeptorverteilungsmuster, der Applikationsweise sowie der verabreichten Dosis.

In physiologischen, d.h. niedrigen Dosen kontrahiert Epinephrin die Gefäße von Haut, Schleimhaut und Baucheingeweiden, erweitert aber die Widerstandsgefäße der Skelettmuskulatur. Der diastolische Blutdruck sinkt, während der systolische Blutdruck durch Erhöhung des Herzzeitvolumens ansteigt.

In hohen, nicht mehr physiologischen Dosen kommt es durch Überwiegen der α-adrenergen Wirkungen zu einer Kontraktion aller Gefäße und zu einem Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdrucks.

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.

In der Niere wird durch Epinephrin die Durchblutung und Elektrolytausscheidung erniedrigt, die Renin-Sekretion ist erhöht.

Am Herzen führt Epinephrin zu einer Steigerung der Frequenz, der Kontraktionskraft sowie zu einer Zunahme der Erregungsleitungsgeschwindigkeit. In höheren Dosen fördert es die heterotope Reizbildung am Herzen, die zu Extrasystolen und Kammerflimmern führen kann.

Auf die glatte Muskulatur von Darm, Harnblase, Uterus und Bronchien wirkt Epinephrin erschlaffend.

In Leber und Skelettmuskel erhöht es die Glykogenolyse, während es im Fettgewebe die Lipolyse fördert.

Epinephrin hemmt die antigen-induzierte Freisetzung von Histamin und anderen Mediatoren aus den Mastzellen.

Bei lokaler Anwendung am Auge senkt es den Augeninnendruck ohne akkomodativ-myopische Begleiterscheinungen und vermindert über einen noch nicht völlig geklärten Mechanismus die Kammerwasserproduktion.

Epinephrin überwindet die Blut-Hirn-Schranke nicht. Zentrale Effekte bei Epinephringabe haben rein reflektorische Ursachen.

Therapeutisch sind folgende Wirkungen von Epinephrin 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 vasal-peripherer Stimulation kann durch Kombination von Epinephrin mit anderen Sympathomimetika bzw. mit Vasodilatatoren oder Alpharezeptorenblockern so variiert werden, dass z. B. eine Steigerung der Herzleistung bei relativ niedrigem myokardialem Sauerstoffverbrauch und ohne wesentliche Einschränkung der Nierenperfusion resultiert.

Im anaphylaktischen Schock Bronchospasmolyse, durch Vasokonstriktion Rückgang von Mukosaödemen, 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

Die Bioverfügbarkeit von oral appliziertem Epinephrin ist äußerst gering, da es bereits in der Darmmuskulatur sowie in der Leber schnell metabolisiert wird. Bei intravenöser Injektion tritt die Wirkung sofort ein und dauert nur wenige Minuten. Die Bioverfügbarkeit von endotracheal appliziertem Epinephrin wird mit 60–100 % angegeben. Die Wirkung bei intramuskulärer und subkutaner Anwendung ist protrahiert. Von Schleimhäuten, auch von der Bronchialschleimhaut, wird Epinephrin zunächst rasch resorbiert, die Serumkonzentration von Epinephrin bleibt jedoch 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.

Die Eliminationshalbwertszeit von Epinephrin liegt zwischen 3 und 10 Minuten bei einer Wirkdauer von 3 bis 5 Minuten.

Das Verteilungsvolumen beträgt 0,3 l/kg.

Epinephrin wird durch Catechol-O-Methyl-Transferase (COMT) und Monoaminooxidase (MAO) zu Metanephrin, 3,4-Dihydroxymandelsäure sowie Vanillinmandelsäure (3-Methoxy-4-hydroxymandelsäure) metabolisiert, die als Glucuronid und Sulfat-Konjugate im Urin erscheinen. 1 bis 10 % wird unverändert ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität
Infolge der kurzen Plasmahalbwertszeit ist die toxische Wirkung abhängig von der Applikationsweise (siehe 4.9 „Überdosierung“).

In Untersuchungen zur akuten Toxizität von Epinephrin wurden LD_{50}-Werte von 0,2 mg/kg KG bei der Maus und 0,04 mg/kg KG bei der Ratte nach intravenöser Applikation bestimmt.

Die letale Dosis für Erwachsene beträgt bei schneller intravenöser Injektion evtl. schon 0,5 bis 1 mg, subkutan ca. 5 bis 10 mg (Kinder, Herzkranke und überempfindliche Patienten entsprechend weniger). Oral aufgenommen ist Epinephrin untoxisch.

Mutagenes und kanzerogenes Potenzial

Mutagene Wirkungen von Epinephrin sind unter den vorgesehenen Anwendungsbedingungen hinreichend sicher auszuschließen.

Kanzerogenitätsstudien (2 Jahre per inhalationem) mit Epinephrin an Ratten und Mäusen verliefen negativ.

Reproduktionstoxizität
Epinephrin passiert die Plazenta.

Über die Alpha-Rezeptoren wird die uteroplazentare Durchblutung vermindert, und so wirkt Epinephrin indirekt auf den Feten.
Es muss mit einer tokolytischen Wirkung gerechnet werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

1 Ampulle mit 1 ml Injektionslösung enthält 1,0 mg Natriummetabisulfit (Ph. Eur.), entsprechend 0,67 mg SO_2, Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten (z. B. in Mischspritzen, Infusionszusatz) bestehen mit sämtlichen Oxidationsmitteln, Schwermetallionen sowie basisch reagierenden Stoffen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

Die Injektionslösung ist zur einmaligen Entnahme vorgesehen. Die Anwendung oder Herstellung der 0,01%igen Lösung muss unmittelbar nach Öffnung der Ampulle erfolgen. Nicht verbrauchte Reste der unverdünnten Lösung sind zu verwerfen.

Aseptisch hergestellte 1:10 Verdünnungen (0,01%ige Lösung) mit isotonischer Natriumchlorid-Lösung in der anwendungsbereiten Spritze sind 24 h bei Raumtemperatur stabil. Ein Lichtschutz ist nicht erforderlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
Ampullen in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Hinweise zur Lagerung der hergestellten Verdünnung siehe 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Adrenalin 1:1000 Pädia ist eine klare, farblose bis nahezu farblose Flüssigkeit (Injektionslösung) in 1-ml-Klarglas-Ampullen.

Packung mit 5 Ampullen zu 1 ml Injektionslösung
Packung mit 10 Ampullen zu 1 ml Injektionslösung
Packung mit 10 Ampullen zu 1 ml Injektionslösung (Klinikpackung)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Bei Verfärbung oder Ausfällung des Inhalts ist die Injektionslösung nicht mehr anzuwenden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pädia GmbH
Von-Humboldt-Str. 1
64646 Heppenheim
Tel. 0 62 52/912 87 00
Fax 0 62 52/96 41 10
E-Mail: kontakt@paedia.de
Internet: www.paedia.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

2205834.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

03.08.2020

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig