

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Suprarenin Ampullen
1 mg/ml Injektionslösung

Suprarenin Durchstechflasche
1 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Enthält Natriummetabisulfit und Natriumchlorid (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.8).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.
Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Herz-Kreislauf-Stillstand (kardiopulmonale Reanimation),
- anaphylaktischer Schock,
- schwere anaphylaktische Reaktionen (Stadium III und IV),
- nicht primäre Therapie beim septischen Schock,
- lokal 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

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

Herz-Kreislauf-Stillstand (kardiopulmonale Reanimation)

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

Gelingt es nicht, in kurzer Zeit einen venösen Zugang herzustellen, dann kann Suprarenin beim intubierten Patienten auch endotracheal instilliert werden; hierfür sind jedoch höhere Dosen erforderlich: 2–3 ml Suprarenin, verdünnt auf ca. 10 ml (= 2–3 mg Epinephrin).

In Ausnahmefällen können 5 ml der auf das Zehnfache verdünnten Lösung (= 0,5 mg Epinephrin) intrakardial injiziert werden.

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 0,1 bis 1,0 Mikrogramm pro kg Körpergewicht und Minute als Dauerinfusion, wobei sich die Dosierung streng nach dem klinischen Erfolg richtet.

Anaphylaktischer Schock

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

Bei Kindern injiziert man 0,1 ml/kg Körpergewicht einer 1 : 10.000-Lösung intravenös über 1 bis 2 Minuten, 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 Mikrogramm pro kg Körpergewicht und Minute infrage.

Schwere anaphylaktische Reaktionen (Stadium III und IV)

Stadium III ist durch Schockzeichen, Bronchospasmus mit bedrohlicher Dyspnoe und Bewusstseinsstrübung charakterisiert, Stadium IV durch Herz-Kreislauf- bzw. Atemstillstand.

Bei schweren anaphylaktischen Reaktionen mit Schockzeichen, Bronchospasmus mit bedrohlicher Dyspnoe oder Bewusstseinsstrübung werden 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 5–10 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 Mikrogramm pro kg Körpergewicht und Minute zu erreichen.

Bei Kindern mit schwerer anaphylaktischer Reaktion werden 0,1 ml/kg Körpergewicht einer 1 : 10.000-Lösung intravenös innerhalb von 1 bis 2 Minuten injiziert. Falls erforderlich kann diese Dosis alle 15 bis 20 Minuten wiederholt werden. (Die Applikation kann auch endotracheal oder intraossär erfolgen.) Sollten wiederholte Gaben notwendig sein, kann man Epinephrin auch als Dauerinfusion von 0,05 bis 0,5 Mikrogramm pro kg Körpergewicht und Minute intravenös geben.

Hinweis:

Suprarenin kann auch intramuskulär oder subkutan gegeben werden, ohne weitere Verdünnung. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass aufgrund der lokalen Vasokonstriktion Suprarenin langsamer resorbiert wird und eine geringere Bioverfügbarkeit besteht. Es werden 0,3–0,5 ml einer 1 : 1.000-Lösung Suprarenin (= 0,3–0,5 mg Epinephrin) intramuskulär oder subkutan injiziert; die intramuskuläre oder subkutane Injektion kann nach 5–10 Minuten wiederholt werden.

Zur Resorptionsverzögerung und Prophylaxe anaphylaktischer Reaktionen, zum Beispiel nach Wespenstichen, wird die Einstichstelle mit 0,3 ml Suprarenin (= 0,3 mg Epinephrin) um- und unterspritzt.

Kinder und Jugendliche

Die empfohlene Dosis zur Behandlung einer Anaphylaxie beträgt bei intramuskulärer Gabe 0,01 mg/kg Körpergewicht. Die Dosis sollte 0,3 mg pro Injektion nicht überschreiten.

Falls erforderlich, kann die Initialdosis unter Berücksichtigung von Blutdruck, Puls und Atemfunktion mehrmals in 5–15-Minuten-Intervallen wiederholt werden. Es sollte eine kleinvolumige Spritze verwendet werden.

Nicht primäre Therapie beim septischen Schock

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 Mikrogramm pro kg Körpergewicht und Minute und 0,28 Mikrogramm pro kg Körpergewicht und Minute. Praktisch bedeutet dies, dass z. B. bei einer Dosis von 0,1 Mikrogramm pro kg Körpergewicht und Minute 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 Anwendung von Suprarenin möglichst auszugleichen.

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 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 Fünfzigfache verdünnten Lösung zur Spülung.

Art der Anwendung

Suprarenin kann intravenös injiziert oder infundiert oder endotracheal instilliert werden. Falls keiner dieser Applikationswege mit schnellem Wirkungseintritt möglich ist, kann Suprarenin subkutan oder intramuskulär injiziert 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.

In Ausnahmefällen kann Suprarenin bei Herz-Kreislauf-Stillstand intrakardial injiziert werden.

Bei Kindern unter 6 Jahren kann Suprarenin auch intraossär injiziert werden (Punktion der proximalen Tibia), wenn eine Venenpunktion nicht innerhalb kurzer Zeit gelingt.

Ferner kann Suprarenin als Tampon oder Spüllösung lokal appliziert werden.

Unverdünnt darf Suprarenin nur zur subkutanen oder intramuskulären Injektion (nicht intravenös, nicht intraossär, nicht endotracheal, nicht intrakardial) angewendet werden.

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

Suprarenin wird Spüllösungen tropfenweise zugesetzt.

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

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 Epinephrinlösung (0,1 mg Epinephrin/ml).

4.3 Gegenanzeigen

Systemisch darf Suprarenin nicht angewendet werden bei:

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

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

Suprarenin darf nicht bei Patienten mit Sulfitüberempfindlichkeit, insbesondere bei Bronchialasthmatikern mit Sulfitüberempfindlichkeit, angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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, chronischen Lungenerkrankungen oder Mitralklappenstenose,
- schweren Nierenfunktionsstörungen,
- 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 Medikamenten behandelt werden, die die Wahrscheinlichkeit oder Schwere von Epinephrin-Nebenwirkungen erhöhen können (siehe Abschnitt 4.5). 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.

Kinder und Jugendliche

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 1:1.000 (1 mg/ml) ist nicht für den intravenösen Gebrauch geeignet. Wenn eine Epinephrin-Injektion 1:10.000 (0,1 mg/ml) nicht verfügbar ist, sollte vor der intravenösen Verabreichung die 1:1.000-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.

Die Anwendung von Suprarenin kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Zudem kann es bei Missbrauch von Suprarenin als Dopingmittel zu einer Gefährdung der Gesundheit kommen.

Suprarenin enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro ml.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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 sind bestimmte Epinephrin-Höchstdosen zu beachten (siehe Produktinformation der Anästhetika). Bei gleichzeitiger Therapie mit anderen Sympathomimetika (z. B. Orciprenalin, u. a. zur Asthmatherapie) kommt es zu einer Addition der Effekte.

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 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.

Alpharezeptorenblocker (z. B. Phenoxybenzamin) und Phenothiazine können die blutdrucksteigernde Wirkung, Betablocker die kardialen und bronchodilatatorischen Wirkungen von Epinephrin aufheben. Vor allem die Gabe von nicht selektiven Betablockern kann eine hypertensive Krise mit Bradykardie bis hin zum Herzstillstand auslösen.

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

Die Zugabe von Epinephrin zu Lokalanästhetikallösungen 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.

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.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Epinephrin ist plazentagängig. Nebenwirkungen beim 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 Suprarenin in der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung, in möglichst niedriger Dosierung und unter sorgfältiger Überwachung angewendet werden.

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

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

Bei der Anwendung am Auge ist zu beachten, dass dieses Arzneimittel auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch die Sehleistung und somit das Reaktionsvermögen, z. B. im Straßenverkehr oder bei der Bedienung von Maschinen, beeinträchtigen kann.

4.8 Nebenwirkungen

Ob und wie weit es zu unerwünschten Effekten kommt, hängt von der Epinephrindosis und der individuellen Empfindlichkeit des Patienten ab. So können die nachfolgend genannten Wirkungen bzw. Nebenwirkungen 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.

Herzkrankungen
Myokardiale Ischämie, Myokardschädigung, Stress-Kardiomyopathie; Tachykardie, Extrasystolen und andere tachykarde Arrhythmien bis hin zum Kammerflimmern und Herzstillstand; kardiogener Schock im Zusammenhang mit Stress-Kardiomyopathie, Kammerflimmern oder Herzstillstand; Palpitationen, Angina Pectoris, Koronararterienspasmus, Hypotonie.

Gefäßkrankungen
In vielen Stromgebieten Vasokonstriktion, insbesondere im Bereich der Haut, Schleimhäute und der Nieren; periphere Ischämie, die zu einer Gangrän der Extremitäten führen kann, im Zusammenhang mit einer hohen Dosis oder längerer Gabe oder bei gleichzeitiger Gabe von Sympathomimetika; Kältegefühl in den Extremitäten; Hypertonie, unter Umständen mit 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 Knochenkrankungen
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.

Besonderer Hinweis:

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

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: www.bfarm.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

a) Symptome der Intoxikation

Bei Vergiftungen durch 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 einer Gangrän der Extremitäten führen kann, im Zusammenhang mit einer hohen Dosis oder längerer Gabe.

Bei myokardialen Nekrosen: Insuffizienzzeichen und unter Umständen Rhythmusstörungen.

Lokal:

Zunächst weiß verfärbte Hautbezirke entlang der Infusionsvene, später ausgedehnte und tief greifende Hautnekrosen.

b) Therapie von Intoxikationen

Epinephrin wird im Körper schnell deaktiviert und hat eine kurze Wirkdauer. Die Behandlung von Nebenwirkungen erfolgt hauptsächlich supportiv. Ein Beenden der Infusion oder das Reduzieren der Infusionsrate ist in vielen Fällen ausreichend.

Im Falle einer Extravasation sollte so bald wie möglich, aber nicht später als innerhalb von 12 Stunden, eine Infiltration mit einem Alphablocker, wie z. B. Phentolamin, erfolgen.

Dies kann Schmerzen lindern und Gewebnekrosen verhindern.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Kardio-stimulanzien, exkl. Herzglykoside; 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 Suprarenin.

Bei der Synthese entsteht daneben ein unphysiologisches und hormonell praktisch inaktives rechtsdrehendes oder S-(+)-Adrenalin in gleicher Menge; das rohe synthetische Adrenalin ist daher optisch inaktiv und biologisch nur zur Hälfte wirksam. Seine volle hormonelle Aktivität erhält es durch Abtrennen der unphysiologischen rechtsdrehenden Fraktion.

Die physiologischen Funktionen von Epinephrin sind betarezeptorvermittelte Regulation von Herzfrequenz und myokardialer Kontraktilität, Tonus der glatten Muskulatur, Drüsensekretion und vor allem von Stoffwechsellaktivitäten unter Belastung.

Die pharmakologischen Wirkungen von Epinephrin werden ebenfalls 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 1–2 Mikrogramm/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 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-adrenerge); 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 alphaadrenerge 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 Mikrogramm/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.

Therapeutisch sind folgende Wirkungen von Suprarenin 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 Bronchospasmyse, 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 Serumhalbwertszeit von Epinephrin beträgt ca. 3 Minuten. Die Wirkung hält nach intravenöser Injektion ebenfalls 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 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 Metabolisierung von Epinephrin führt über Methylierung der phenolischen 3-Hydroxygruppe und oxidative Abspaltung der Aminogruppe zu 3-Methoxy-4-hydroxymandelsäure (Vanillinmandelsäure), die mit dem Urin ausgeschieden wird.

Bioverfügbarkeit

Die Bioverfügbarkeit von endotracheal appliziertem Suprarenin wird mit 60–100 % angegeben. Bei oraler Gabe ist Suprarenin nahezu unwirksam, da es im Darm und bei der anschließenden ersten Leberpassage abgebaut wird.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Wegen der kurzen Serumhalbwertszeit von Epinephrin (ca. 3 Minuten) ist die Ausprägung toxischer Effekte abhängig von der Applikationsweise. Akute Toxizitätsversuche ergaben bei subkutaner Injektion von Epinephrin an der Maus eine LD₅₀ von 2,79 mg pro kg. Bei intravenöser Injektion an Ratten betrug die LD₅₀ 0,04 mg pro kg.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Suprarenin Ampullen

Maximal 0,5 mg Natriummetabisulfit (Ph. Eur.) (entsprechend max. 0,34 mg SO₂) pro ml als Antioxidans, Natriumchlorid, Salzsäure 10 % zur pH-Einstellung, Wasser für Injektionszwecke.

Suprarenin Durchstechflasche

4 mg Chlorobutanol-Hemihydrat pro ml als Konservierungsmittel, maximal 0,5 mg Natriummetabisulfit (Ph. Eur.) (entsprechend max. 0,34 mg SO₂) pro ml als Antioxidans, Natriumchlorid, Salzsäure 10 % zur pH-Einstellung, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Suprarenin Ampullen und Suprarenin Durchstechflaschen sind 30 Monate haltbar.

Werden die Ampullen bzw. die Durchstechflasche 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 Faltschachtel und auf dem Etikett der Durchstechflasche 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 Natriummetabisulfit als Antioxidans. Angebrochene Durchstechflaschen bzw. zubereitete Lösungen aus Suprarenin sind nur begrenzt haltbar.

Der Zeitpunkt der Erstentnahme ist auf dem Etikett der Durchstechflasche zu ver-

merken. Angebrochene Flaschen sollten im Kühlschrank aufbewahrt und innerhalb von 5 Tagen aufgebraucht werden.

Reste von angebrochenen Ampullen sind zu verwerfen.

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Suprarenin Ampullen

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Die Ampullen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Suprarenin Durchstechflasche

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Suprarenin Ampullen

5 Ampullen zu je 1 ml Injektionslösung
6 Ampullen zu je 1 ml Injektionslösung
10 Ampullen zu je 1 ml Injektionslösung

Klinikpackungen:

5 Ampullen zu je 1 ml Injektionslösung
10 Ampullen zu je 1 ml Injektionslösung

Suprarenin Durchstechflasche

1 Durchstechflasche zu 25 ml Injektionslösung

Klinikpackung:

1 Durchstechflasche zu 25 ml Injektionslösung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

Zu Rezepturen mit Suprarenin ist nur Neutralglas bzw. hydrolysebeständiges Glas (Glasart I oder II Ph. Eur.) zu verwenden. Spritzen und Kanülen müssen sauber, insbesondere frei von alkalisch reagierenden Rückständen sein. Bei jeder Entnahme aus der Durchstechflasche sind für das Aufziehen der Lösung daher stets frische, sterile Spritzen und Kanülen zu verwenden. Die Lösung muss klar und farblos sein. Eine auch nur geringe Farbtonung oder eine Trübung deutet auf einen beginnenden Abbau des Wirkstoffmoleküls hin.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main

Postanschrift:
Postfach 80 08 60
65908 Frankfurt am Main

Telefon: (01 80) 2 22 20 10*
Telefax: (01 80) 2 22 20 11*
E-Mail: medinfo.de@sanofi.com

*0,06 €/Anruf (dt. Festnetz); max. 0,42 €/min (Mobilfunk).

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Suprarenin Ampullen
6196724.00.00

Suprarenin Durchstechflasche
6091497.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG**

18.06.2003

10. STAND DER INFORMATION

August 2017

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt