Adrenaline (Tartrate) Sterop 1 mg/1 ml

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADRENALINE (TARTRATE) STEROP 1 mg/1ml

Oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Werkzaam bestanddeel:
ADRENALINE (TARTRATE) STEROP 1 mg/1ml bevat 1 mg Epinefrine base onder de vorm van Epinefrinetartraat 1,8 mg per ml.

Hulpstof met bekend effect : elke 1ml ampul van dit geneesmiddel bevat maximum 1mg natriummetabisulfiet (E223).
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie SC – IM – IV.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Epinefrine is geïndiceerd voor de spoedbehandeling van:
• Anafylactische of anafylactoïde shock ten gevolge van een ernstige overgevoeligheidsreactie op een geneesmiddel, voedingsstof of insectenbeet (horzel, wesp, bij).
• Hartstilstand.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Intraveneuze toediening moet plaatsvinden in een gespecialiseerde zorgeenheid en uitgevoerd worden door ervaren personen en onder medisch toezicht.

Noch bij de behandeling van anafylactische shock, noch tijdens reanimatie mag Epinefrine alleen gebruikt worden. Het moet steeds deel uitmaken

van een welbepaald behandelingsprotocol. Bij behandeling van anafylactische shock met hypotensie wordt de oplossing van 1mg/1ml (1:1000) Epinefrine bij voorkeur langs I.M. weg toegediend omwille van de aanvaardbare risico-batenverhouding in dergelijke omstandigheden en de goede resorptie.

DOSERING BIJ VOLWASSENEN

Dosering bij anafylactische reactie

Langs I.M. weg: dosering van 10 microgram/kg **Langs I.V. weg: verdunning van 1:10.000 of meer (1:100.000) van de Epinefrineoplossing.** **Aanbevolen dosering: tot 5 microgram/kg over 5 à 10 minuten.**

In geval van matige anafylactische reactie (die zich klinisch kan uiten als shock, longoedeem of typische ademhalingsmoeilijkheden) moet Epinefrine langs I.M. weg toegediend worden aan een dosering van 10 microgram/kg. Indien geen verbetering optreedt, mag deze dosis na 5 à 10 minuten herhaald worden.

In ernstigere of levensbedreigende omstandigheden (met tekenen als inspiratoire stridor, *wheezing*, cyanose, uitgesproken tachycardie of verminderde capillaire vulling), in het bijzonder in geval van shock, wordt Epinefrine bij voorkeur langs intraveneuze weg toegediend.
Intraveneuze toediening van Epinefrine moet in een gespecialiseerde zorgeenheid door ervaren personen en onder aanhoudend toezicht van de hemodynamische parameters worden uitgevoerd.
In dergelijk geval is verdunning tot 1:10.000 of meer (1:100.000) van de Epinefrineoplossing aanbevolen omdat zo de dosis beter kan worden aangepast aan de respons van de patiënt en omdat het risico op overdosering en bijwerkingen afneemt. De aanbevolen dosering langs deze toedieningsweg kan gaan tot 5 microgram/kg. Er moet voorzichtig begonnen worden met toediening van de helft van deze dosis, zo traag mogelijk (bijv. over 5 à 10 minuten) met strikt toezicht op de vitale parameters; vervolgens mag de resterende dosis in kleine fracties worden toegediend, waarbij wordt toegezien op het optreden van bijwerkingen.
Als alternatief bevelen bepaalde clinici **trage en voorzichtige I.V. toediening** aan (bijv. over 5 à 10 minuten) van een eerste dosis van 0,1 mg Epinefrine (dit is 1 ml van een oplossing voor injectie aan 1:10.000; deze is aldus in de handel beschikbaar of wordt bekomen door verdunning van een beschikbare oplossing aan 1:1000 met water voor injectie of met 0,9 % NaCl voor injectie). Deze dosis mag vervolgens indien nodig na 15 minuten herhaald worden of voortgezet worden als continue I.V. infusie met een aanvangssnelheid van 1 microgram/min. en die vervolgens indien nodig geleidelijk verhoogd wordt tot 4 microgram/min.
In spoedomstandigheden waarbij een patiënt die ver van een medisch centrum verwijderd is zichzelf Epinefrine moet injecteren, moet deze zo spoedig mogelijk na deze zelfinjectie een arts raadplegen.

Dosering bij hartstilstand

Gebruikelijke dosering voor volwassenen: 1 mg I.V. indien nodig te herhalen om de 3 à 5 minuten

De gebruikelijke dosering bij volwassenen bedraagt 1 mg I.V., indien nodig te herhalen om de 3 à 5 minuten. De injectie wordt bij voorkeur toegediend via een perifere vene en wordt gevolgd door een « flush » met minstens 20 ml NaCl voor injectie, zodat de Epinefrine beter in het centrale compartiment verdeeld wordt. Hoogstrand van de arm na injectie bevordert eveneens de verdeling van het geneesmiddel in het centraal compartiment.
Het kan nuttig zijn een veneuze katheter te plaatsen voor de toediening van de eerste bolus (bijv. 2 mg) en de daaropvolgende dosissen (bijv. 1 mg om de 3 à 5 minuten) tot een totale dosis van 5 mg. Spoelen met NaCl bevordert de verdeling van Epinefrine in de bloedsomloop.
Ofschoon niet aanbevolen als standaardbehandeling, kan het in uitzonderlijke gevallen noodzakelijk zijn een massieve dosis (grootteorde 5 mg) intracardiaal toe te dienen.
Als alternatief kan de toediening ook rechtstreeks via een centrale vene gebeuren.
Omdat Epinefrine goed geresorbeerd wordt door de slijmvliezen van trachea en bronchiën, kan toediening via de endotracheale tube overigens ook een goed alternatief zijn in geval van reanimatie. In dit laatste geval moet de gebruikelijke dosering echter verdubbeld worden. De Epinefrineoplossing wordt best verdund met 1 à 2 ml 0,9% NaCl. Gebruik voor deze verdunning niet een natriumbicarbonaatoplossing omdat dit mucosaletsels kan veroorzaken.
Er werd geen optimale dosering voor Epinefrine bij reanimatie vastgesteld. In bepaalde gevallen kan toediening van hogere dosissen vereist zijn.
In bepaalde zeer bijzondere omstandigheden, namelijk bij langdurige reanimatiepogingen, kan gebruik van hoge dosissen (> 1 mg) overwogen worden maar daarbij moet rekening worden gehouden met een reëel risico op ernstige en onomkeerbare hersenschade voor de patiënt.

PEDIATRISCHE PATIËNTEN

Voor alle indicaties: eerste toediening: 10 microgram/kg of 0,01 mg/kg of 0,01 ml/kg/dosis oplossing aan 1:1000 **Voor anafylactische shock: IM toediening** **Voor hartstilstand: I.V. toediening**

De eerste toediening van Epinefrine bij kinderen bedraagt 10 microgram/kg of 0,01 mg/kg, ongeacht de indicatie.
Voor anafylactische shock gebeurt de toediening langs intramusculaire weg. Bij hartstilstand gebeurt de toediening langs intraveneuze weg. De pediatrische dosis kan ook uitgedrukt worden als 0,01 ml/kg/dosis van een oplossing aan 1:1000.
De dosis van 100 microgram/kg mag nooit de eerste dosis zijn! Deze dosis mag uitsluitend gebruikt worden als snelle IV toediening in geval van aanhoudende hartstilstand, indien de eerste dosis van 10 microgram/kg de toestand van het kind niet verbeterde.
De aanbevolen infusiesnelheid voor kinderen bedraagt 0,1 à 1 microgram/kg/minuut in functie van de respons.

4.3 Contra-indicaties

Gezien de spoedeisende omstandigheden in geval van hartstilstand zijn er geen contra-indicaties.

In geval van ernstige allergische reactie of vermoeden daarvan alsook bij alle andere spoedomstandigheden moet de arts bij de keuze van de toe te dienen of voor te schrijven medicatie rekening houden met de risico-batenverhouding.

Injectie van Epinefrine is tegenaangewezen bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen, zoals organisch hartlijden, hartdilatatie, aritmie, coronaire insufficiëntie, organisch hersenlijden, cerebrale arteriosclerose.

Injectie van Epinefrine is ook tegenaangewezen in de volgende gevallen:
• Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
• Patiënten met hypertensie, hyperthyroïdie of gesloten-hoekglaucoom;
• Algemene anesthesie met gehalogeneerde koolwaterstoffen of met cyclopropaan (omwille van mogelijk levensbedreigende ventrikelaritmieën);
• Cardiogene shock (omdat Epinefrine de zuurstofnood van het myocard vergroot);
• Circulatoire collaps of hypotensie veroorzaakt door fenothiazines (omwille van risico van paradoxaal effect);
• Bloeding door ruptuur van een groot bloedvat (hemorragische shock) of traumatische shock.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

• Epinefrine moet met de grootste omzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen, waaronder angor pectoris, tachycardie of myocardinfarct. Het mag uitsluitend worden toegediend of voorgeschreven als de voordelen belangrijker zijn dan de mogelijke risico's voor de patiënt.
• Epinefrine moet met voorzichtigheid worden toegediend aan bejaarde patiënten, diabetici alsook aan patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor sympathicomimetische amines.
• Epinefrine moet met de grootste omzichtigheid worden toegediend in geval van algemene anesthesie met gehalogeneerde koolwaterstoffen, zoals halothaan (risico van ventrikelfibrillatie). In dat geval moeten hoge dosissen Epinefrine vermeden worden (de concentratie van de toegediende oplossing mag niet hoger zijn dan 1:100.000 en de toedieningssnelheid mag niet hoger zijn dan 1 ml/minuut); ook andere factoren die de myocardprikkelbaarheid kunnen verhogen, moeten vermeden worden, zoals hypoxie of gelijktijdige gebruik van cocaïne. Profylactische toediening van lidocaïne of van propranolol aan 0,05 mg/kg kan prikkelbaarheid van de ventrikels voorkomen. Combinatie van gehalogeneerde anesthetica en Epinefrine blijft echter gevaarlijk en er werden fatale gevallen gemeld.
• Voorzichtigheid is ook geboden in geval van psychoneurotische stoornissen, chronisch astma of emfyseem in verband met degeneratief hartlijden.
• De combinatie van MAO-I vereist ook voorzorgen bij gebruik.
• Zoals met de andere sympathicomimetica moet hypovolemie (of hypovolemische collaps) gecorrigeerd worden vóór toediening van Epinefrine.
• Bij vermoeden van gasgangreen na toediening van Epinefrine moet onmiddellijk een gepaste behandeling ingesteld worden.
• Toediening van een sympathicomimeticum met α-1-agonistische werking aan patiënten met occlusief vaatlijden is eveneens een risicofactor voor necrose of gangreen. In dergelijke gevallen is strikt toezicht op de doorbloeding in de extremiteiten dus aanbevolen.
• Het is ook aanbevolen om extravasatie te vermijden tijdens I.V. toediening omdat dit necrose van de omliggende weefsels kan veroorzaken. Indien zich desondanks extravasatie voordoet, moet het betreffende gebied geïnfiltreerd worden met 10 à 15 ml 0,9 % NaCl oplossing voor injectie met daarin 5 à 10 mg fentolamine, door middel van een injectiespuit met fijne, hypodermale naald. Deze dosering wordt voor kinderen verhoudingsgewijze verminderd.
• Patiënten die langdurig met niet-cardioselectieve ß-blokkers behandeld worden, kunnen tamelijk ongevoelig blijven voor de effecten van Epinefrine bij behandeling van anafylaxis; in dat geval moet dus I.V. toediening van een selectievere ß2-agonist, zoals salbutamol, overwogen worden of vasculaire vulling.
• De aanwezigheid van sulfiet in de Epinefrineoplossingen kan bij zeer gevoelige patiënten (in het bijzonder astmapatiënten) soms ernstige overgevoeligheidsreacties veroorzaken, waaronder anafylaxis of astma-aanvallen. De aanwezigheid van sulfiet en dus de kans op allergische reacties, mag echter geen aanleiding geven tot een systematische weigering het geneesmiddel te gebruiken bij ernstige allergische reacties of andere spoedomstandigheden. Er moet aan het risico op bijwerkingen door aanwezigheid van sulfiet worden gedacht bij astmapatiënten met paradoxale verergering van hun ademhalingsfunctie of symptomen na gebruik van het geneesmiddel, alsook bij patiënten bij wie dosisverhoging een afname van het bronchodilaterende effect teweegbrengt.
• Het is aanbevolen aan personen die een anafylactische shock kunnen ontwikkelen ten gevolge van een insectenbeet en die ver van een medisch centrum verwijderd zijn, om in hun urgentiekit een 0,1% Epinefrineoplossing voor injectie ter beschikking te hebben. Deze oplossing vervangt geenszins medische behandeling maar maakt het mogelijk dat deze personen zich een Epinefrine-injectie toedienen of laten toedienen in geval van nood, van zodra de voortekenen van een ernstige allergische reactie optreden (pruritus van de mucosa of erytheem, zwelling van lippen of orofarynx, borstbeklemming, profuus zweten). Bij voorschrijven van Epinefrine aan dergelijke patiënten is het belangrijk dat de arts duidelijk uitlegt hoe de spuit te gebruiken en informeert over de effecten van Epinefrine.
• De symptomen kunnen variëren van urticaria, maagdarmstoornissen (waaronder: nausea, krampen, braken, onvrijwillige stoelgang), conjunctivitis, rhinitis, astma, angioedeem tot anafylactische shock; dit laatste kan variëren van eenvoudige malaise met hypotensie tot dodelijke shock in enkele seconden.
Patiënten met tekenen van echte anafylaxis, met of zonder urticaria of vasomotorische opwellingen, moeten onder strikt toezicht geplaatst worden om tekenen van mogelijk levensbedreigende verergering vroegtijdig te onderkennen. Behandeling van ernstige gevallen moet plaatsvinden in een gespecialiseerde dienst. Van zodra de patiënt gestabiliseerd is, wordt hij in observatie gehouden gedurende de volgende 24 uur omdat zich in 20 % van de gevallen 4 à 8 uur na een eerste respons op behandeling een recidief voordoet.
• **De Epinefrineoplossing mag niet worden gebruikt indien ze roze of bruin verkleurd is [teken dat de Epinefrine geoxideerd is] of een neerslag bevat.**
• Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml, d.w.z. in wezen 'natriumvrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties met andere sympathicomimetica
Gelijktijdig gebruik van Epinefrine en andere sympathicomimetica moet worden vermeden omwille van het risico van versterkte effecten en dus toegenomen toxiciteit.

Interacties met α- en ß-blokkers
De cardiale en bronchodilatatorische effecten van Epinefrine worden tegengegaan door ß-blokkers, zoals propranolol; er werd aangetoond dat propranolol de gunstige bloeddrukverhogende en bronchusverwijdende werking van Epinefrine remt, dat werd toegediend omwille van anafylactische reactie. Daarom kunnen patiënten die langdurig met bepaalde niet-selectieve ß-blokkers behandeld werden en die een anafylactische reactie ontwikkelen, eerder ongevoelig blijken voor behandeling met Epinefrine. Vasoconstrictie en hypertensie ten gevolge van hoge dosissen Epinefrine worden tegengewerkt door α-blokkers, zoals fentolamine.
Door hun α-blokkerende eigenschappen kunnen ergotalkaloïden overigens ook het bloeddrukverhogend effect van Epinefrine tegenwerken.

Interacties met algemene anesthetica
Toediening van Epinefrine aan patiënten onder cyclopropaan of gehalogeneerde anesthetica verhoogt de cardiale prikkelbaarheid en blijkt het myocard gevoeliger te maken voor Epinefrine, met als resultaat het ontstaan van aritmieën (zie ook rubrieken 4.3 « Contra-indicaties » en 4.4 « Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik »)

Interacties met andere stoffen
• Toediening van Epinefrine moet vermeden worden bij patiënten die hoge dosissen van andere aritmogene stoffen krijgen, zoals bijvoorbeeld hartglycosiden of kinidine.
• Tricyclische antidepressiva (zoals imipramine), maprotiline, bepaalde antihistaminica (in het bijzonder difenhydramine, tripelennamine en dexchlorfeniramine) en ook schildklierhormonen kunnen de effecten van Epinefrine versterken, in het bijzonder op het hartritme.
• Gelijktijdig gebruik van sympathicomimetica en M.A.O.-I kan de hartstimulering en vasopressoreffecten verlengen en versterken, met als gevolg: hoofdpijn, aritmie, braken, ernstige hypertensiecrisis en/of hyperpyrexie. Ook bij patiënten die 2 à 3 weken daarvoor met M.A.O.-I behandeld werden, moet de eerste dosis van een sympathicomimeticum met 10 % verminderd worden.
• Gelijktijdig gebruik van een sympathicomimeticum en cocaïne kan de cardiovasculaire effecten van beide versterken en dus ook het risico op bijwerkingen verhogen.
Zo ook kan gelijktijdig gebruik van een sympathicomimeticum en doxapram de bloeddrukverhogende effecten van beide stoffen versterken.
Er kunnen ook additieve effecten worden waargenomen bij gelijktijdig gebruik van een sympathicomimeticum en één van de volgende stoffen: ergonovine, methylergonovine, methysergide, ergotamine, oxytocine, methyldopa en methylfenidaat.
• Bij gelijktijdig gebruik kunnen sympathicomimetica de doeltreffendheid van nitraten verminderen. Omgekeerd kunnen nitraten het bloeddrukverhogend effect van sympathicomimetica tegenwerken. Toch blijft deze combinatie mogelijk.
• Naast het feit dat fenoxybenzamine het vasoconstrictorisch effect van sympathicomimetica kan tegenwerken, kan gelijktijdig gebruik overmatige hypotensie alsook tachycardie veroorzaken.
• Bij gelijktijdig gebruik kan Epinefrine de doeltreffendheid van antihypertensiva verminderen.
• Epinefrine mag niet gebruikt worden om circulatoire collaps of hypotensie te bestrijden die veroorzaakt wordt door fenothiazines (omwille van het risico van paradoxaal effect).
• Omdat Epinefrine hyperglykemie kan veroorzaken (door remming van de insulinesecretie), vooral bij herhaalde toedieningen, kan dosisaanpassing van de insuline of orale antidiabetica nodig zijn in geval van gelijktijdige toediening.
• Omdat de werking van catecholamines snel geneutraliseerd wordt in basisch milieu, wordt best vermeden om natriumbicarbonaatoplossingen en Epinefrine via dezelfde intraveneuze lijn toe te dienen (zie ook rubriek 6.2. « Gevallen van onverenigbaarheid»).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Epinefrine remt spontane of geïnduceerde baarmoedercontracties bij zwangere vrouwen en kan zo de tweede fase van de arbeid vertragen en langdurige uterusatonie met bloeding veroorzaken. Bij gebruik tijdens de zwangerschap kan Epinefrine anoxie van de foetus veroorzaken. Parenterale toediening van Epinefrine om de bloeddruk tijdens spinale anesthesie op peil te houden, kan overigens ook een versnelde hartfrequentie bij de foetus veroorzaken. Epinefrine mag dus niet gebruikt worden als de maternele bloeddruk hoger is dan 130/80 mmHg. In ieder geval mag Epinefrine tijdens de zwangerschap uitsluitend gebruikt worden als de arts oordeelt dat het verwachte voordeel voor de moeder groter is dan de mogelijke risico's voor de foetus.

Epinefrine komt in de moedermelk terecht. Gebruik door zogende vrouwen kan ernstige bijwerkingen veroorzaken bij de zuigeling. Bij behandeling met Epinefrine moet de borstvoeding onderbroken worden.

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

Niet van toepassing. Dit geneesmiddel is bestemd voor spoedomstandigheden.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen zijn hoofdzakelijk van cardiovasculaire aard (tachycardie en hypertensie) maar worden ook gevoeld ter hoogte van het C.Z.S.

Ongewenste bijwerkingen van epinefrine die in de literatuur worden beschreven zijn voorgesteld in de volgende tabel.
Op basis van de beschikbare data kan geen frequentie worden bepaald. De frequentie van ongewenste bijwerkingen wordt als “niet bekend” (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) bepaald.

Orgaansysteem	**Bijwerkingen**	**Frequentie**
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hyperglycemie, hypokalemie, metabole acidosis	Niet bekend
Psychische stoornissen	Angst, psychomotorische agitatie, desoriëntatie, geheugenaantasting, agressiviteit, paniek, hallucinaties, zelfmoord- of moordneiging, psychosen en paranoia (Inductie of verergering bij bepaalde patiënten)	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn, duizeligheid, tremor (Toegenomen tremor bij patiënten met Parkinson-syndroom), bewusteloosheid, stijfheid, nervositeit, slapeloosheid, prikkelbaarheid	Niet bekend
Hartaandoeningen	Tachycardie, aritmieën, hartkloppingen, angina pectoris, stress cardiomyopathie (Takotsubo), koude extremiteiten en elektrocardiogramwijzigingen (ook bij lage dosissen)	Niet bekend
Bloedvataandoeningen	Hypertensie, vasoconstrictie, perifere ischemie	Niet bekend
Ademhalingsstelsel, borstkas en mediastinumaandoeningen	Bronchospasme, ademhalingsmoeilijkheden en apneu	Niet bekend
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid, braken	Niet bekend
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zwakte	Niet bekend
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Hyperhidrosis, asthenia, bleekheid	Niet bekend

Metabole acidose : langdurig gebruik of overdosering van Epinefrine kan metabole acidose veroorzaken (door stijgende melkzuurspiegels in het bloed). Er kan zich overigens gewenning en dus verminderde doeltreffendheid instellen na langdurige of overmatige toediening van Epinefrine. Deze gewenning verdwijnt als de behandeling enkele dagen onderbroken wordt.

Herhaalde injecties met Epinefrine kunnen necrose (door vasoconstrictie) veroorzaken ter hoogte van de toedieningsplaats. Weefselnecrose kan zich ook voordoen ter hoogte van de extremiteiten, nieren en lever.

Aritmieën : mogelijk levensbedreigende ventrikelaritmie, waaronder ventrikelfibrillatie, in het bijzonder bij patiënten met organisch hartlijden of die andere aritmogene stoffen krijgen (zie rubriek 4.5 « Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie »).

Angor pectoris : verergering of versneld optreden van angor pectoris bij patiënten met coronaire insufficiëntie of met ischemisch hartlijden, optredend bij toegenomen hartarbeid, waardoor de coronaire insufficiëntie benadrukt wordt.

Hypertensie : kan optreden in geval van overdosering of accidentele I.V. injectie van dosissen die normaalgezien bedoeld zijn voor I.M. toediening (zie ook rubriek 4.9 « Overdosering »). Ook hypertensie die kan leiden tot subarachnoïdale bloeding of hersenbloeding en tot hemiplegie kan optreden na toediening van gebruikelijke dosissen.

Het inspuiten van Epinefrine kan een reversiebele acute cardiomyopathie (Takotsubo) veroorzaken gekenmerkt door een linker hartkamer dysfunctie (opzwelling).

ADRENALINE (TARTRATE) STEROP bevat natriummetabisulfiet wat in zeldzame gevallen een ernstige overgevoeligheidsreactie of een bronchospasme kan veroorzaken (zie rubriek 4.4 “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”).

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 Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie - EUROSTATION II - Victor Hortaplein, 40/ 40 - B-1060 Brussel
Website: www.fagg.be
e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen
Overdosering kan te wijten zijn aan:
- toediening van te hoge dosissen,
- accidentele I.V. toediening van dosissen die normaalgezien bedoeld zijn voor I.M. toediening

Overdosering uit zich door:
- Ernstige hypertensie die bloedingen (cerebrovasculaire of andere bloedingen) en hemiplegie kan veroorzaken, vooral bij geriatrische patiënten;
- Longoedeem ten gevolge van stijging van de arteriële druk in de longen;
- Ademhalingsmoeilijkheden, waaronder hyperventilatie, soms voorafgegaan door een korte apneuperiode;
- Voorbijgaande bradycardie gevolgd door tachycardie alsook andere, mogelijk levensbedreigende aritmieën;
- Myocardaantasting die zich uit door ECG-wijzigingen en door significante stijgingen van de SGOT-spiegels;
- Bleekheid, rillingen, nierinsufficiëntie en metabole acidose.

Behandeling
Aangezien Epinefrine snel gemetaboliseerd wordt, is de behandeling van acute overdosering vooral symptomatisch.
Indien longoedeem de ademhaling belemmert, kan beademing noodzakelijk zijn.
Aritmieën kunnen behandeld worden met ß-blokkers, zoals propranolol.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: adrenergicum en dopaminergicum.
ATC-code: C01 CA 24

Epinefrine is een sympathicomimeticum dat wordt aangemaakt door het bijniermerg en dat zijn werking uitoefent op zowel de alfa- als bèta-adrenerge receptoren:
Alfa-effecten (α):
• Vasoconstrictie;
• Contractie van de gladde spieren: uterus en blaas;
• Pupildilatatie.
Bèta-effecten (β) :
• Vasodilatatie ter hoogte van de viscera, coronairen en skeletspieren;
• Positief chronotroop effect (nl. versnelde hartfrequentie) via de sinusknoop en positief inotroop effect op het myocard (nl. toegenomen contractiekracht van het myocard);
• Relaxatie van de niet-vasculaire gladde spieren: uterus en blaas en dilatatie van de darmsfincters;
• Bronchusdilatatie.

Het vasoconstrictorisch effect is sterker dan het vasodilaterend effect. Door rechtstreekse inwerking op de bèta-1-receptoren van het myocard en in functie van de dosis en toedieningssnelheid kan Epinefrine het hart stimuleren en zo de hartfrequentie, het hartdebiet en de coronaire doorbloeding doen toenemen.
De metabolische werking van Epinefrine verklaart grotendeels de bèta-effecten. Er wordt activering van adenylcyclase waargenomen, dat ATP omzet tot cyclisch AMP, alsook een toename van de hepatische glycogenolyse en dus van de glykemie.

Het gebruik van Epinefrine voor de spoedbehandeling van anafylactische shock steunt hoofdzakelijk op de volgende eigenschappen:
• Perifere vasoconstrictie;
• Ontspanning van de bronchiale spieren en remming van de vrijzetting van ontstekings- of allergiemediatoren;
• Positief bathmotroop en inotroop effect.

In geval van hartstilstand spelen de α-stimulerende eigenschappen van Epinefrine de hoofdrol. De β- stimulerende eigenschappen van Epinefrine zijn minder gunstig omdat ze aanleiding geven tot een toegenomen zuurstofverbruik door het myocard en tot verminderde subendocardiale doorbloeding.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Parenteraal toegediende Epinefrine heeft een snelle actiepiek en een gemiddelde halfwaardetijd tussen 2,5 en10 minuten.

Na I.M. toediening wordt de absorptie van Epinefrine vertraagd door plaatselijke vasoconstrictie ter hoogte van de toedieningsplaats, zodat de verwachte effecten zich slechts geleidelijk aan vertonen en langer duren dan op basis van de halfwaardetijd wordt vermoed. Lichte massage ter hoogte van de toedieningsplaats kan de absorptie verbeteren.
De plasmaconcentraties van endogene Epinefrine wisselen van 30 tot 160 microgram/ml. De binding aan plasma-eiwitten bedraagt ongeveer 50%. Epinefrine wordt snel geïnactiveerd, hoofdzakelijk door opname en metabolisatie in de sympathische zenuwuiteinden. De circulerende fractie wordt in de lever en andere weefsels gemetaboliseerd door een combinatie van reacties waarbij de enzymen catechol-o-methyltransferase et monoamineoxidase betrokken zijn. Epinefrine ondergaat meer in het bijzonder oxidatieve deaminering en o-demethylering, gevolgd door hetzij reductie, glucuronidatie of sulfering. 70 à 95% van de intraveneus toegediende dosis wordt met de urine uitgescheiden, waarvan 80% onder vorm van de o-methyl-metaboliet, 2% onder vorm van de catechol-metaboliet en slechts 1 % in ongewijzigde vorm.
De belangrijkste met de urine uitgescheiden metaboliet is 4-hydroxy-3-methoxymandelinezuur (HMMA). De andere metabolieten zijn 4-hydroxy-3-methoxyfenylacetine (HVA), geconjugeerde metanefrine, 4-hydroxy-3-methoxyfenylglycol, N-methyl-Epinefrine alsook kleine hoeveelheden 3,4 dihydroxymandelinezuur, in geconjugeerde of ongewijzigde vorm.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Epinefrine bleek mutageen te zijn in Ames tests (op Salmonella typhimurium stam TA 100) aan dosissen van 3 333 microgram en 10 000 microgram per schaal.
Het bleek mutageen in tests op L5178Y muizenlymfoomcellen vanaf 100 microgram/ml (kleinste werkzame dosis).
Reproductiestudies bij ratten toonden aan dat een dosis Epinefrine van 0,72 mg/kg/dag, toegediend via continue IV infusie op dagen 13 tot 19 van de dracht, een verminderd bloeddebiet in de uterus en placenta veroorzaakt, zonder effect op het gewicht van moeder en foetus en zonder letaal effect voor de foetus.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride,
Natriummetabisulfiet (E223),
Wijnsteenzuur,
Water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Omdat de molecule Epinefrine gemakkelijk afgebroken wordt en omwille van het ontbreken van studies naar de verenigbaarheid, mag dit geneesmiddel niet samen met andere geneesmiddelen geïnjecteerd worden.
Niet verdunnen in basische oplossingen.

Epinefrine mag vermengd worden met 0,9 % NaCl oplossingen (isotone oplossing) maar is niet verenigbaar met geconcentreerdere oplossingen. De stabiliteit van Epinefrine in een 5 % glucoseoplossing daalt als de pH hoger is dan 5,5.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C tot 8°C) en beschermen tegen licht. De oplossing bewaren beneden 25°C gedurende een periode die 6 maanden niet overschrijdt.

De oplossing niet in de vriezer bewaren (dat kan het effect van Epinefrine vertragen).
De oplossing niet gebruiken als ze roze of bruin verkleurd is, als ze niet helder is of als ze een neerslag bevat.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ampullen in glas van 1ml, verpakt per 1, 5 ampullen (publiek) en 10, 50, 100 ampullen (hospitaalgebruik).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Laboratoria STEROP N.V., Scheutlaan 46-50, 1070 Brussel.

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE325701

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING

20/10/2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

02/2015
Goedkeuringsdatum : 05/2015