1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADRENALINE STEROP 0,5mg /1ml oplossing voor injectie
ADRENALINE STEROP 1mg /1ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

ADRENALINE STEROP 0,5 mg /1ml bevat 0,5 mg adrenaline (epinefrine) base per ml, in oplossing als chloorhydraat.
ADRENALINE STEROP 1 mg /1ml bevat 1 mg adrenaline (epinefrine) base per ml, in oplossing als chloorhydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Adrenaline (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 adrenaline alleen gebruikt worden. Het moet steeds deel uitmaken van een welbepaald behandelingsprotocol. Bij behandeling van anafylactische shock met hypotensie wordt de oplossing van 1 mg/ml (1:1000) adrenaline bij voorkeur langs IM weg toegediend omwille van de aanvaardbare risico-batenverhouding in dergelijke omstandigheden en de goede resorptie.

Dosering bij volwassenen

Dosering bij anafylactische reactie
langs IM toediening: dosering van 10 microgrammen/kg
langs IV toediening: verdunning van 1:10.000 of meer (1:100.000) van de adrenaline oplossing.
Aanbevolen dosering: tot 5 microgrammen/kg over 5 à 10 minuten.

In geval van matige anafylactische reactie (die zich klinisch kan uiten als shock, longoedeem of typische ademhalingsmoeilijkheden) moet adrenaline langs IM weg toegediend worden aan een dosering van 10 microgrammen/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 adrenaline bij voorkeur langs intraveneuze weg toegediend.
Intraveneuze toediening van adrenaline 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 adrenalineoplossing 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 microgrammen/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 IV toediening** aan (bijv. over 5 à 10 minuten) van een eerste dosis van 0,1 mg adrenaline (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 IV infusie met een aanvangssnelheid van 1 microgram/min. en die vervolgens indien nodig geleidelijk verhoogd wordt tot 4 microgrammen/min.
In spoedomstandigheden waarbij een patiënt die ver van een medisch centrum verwijderd is zichzelf adrenaline moet injecteren, moet deze zo spoedig mogelijk na deze zelfinjectie een arts raadplegen.

Dosering bij hartstilstand
Gebruikelijke dosering voor volwassenen: 1 mg IV indien nodig te herhalen om de 3 à 5 minuten.

De gebruikelijke dosering bij volwassenen bedraagt 1 mg IV, 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 adrenaline beter in het centrale compartiment verdeeld wordt. Hoogstand 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 adrenaline 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 adrenaline 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 adrenalineoplossing 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 adrenaline 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.

dosering voor pediatrische patiënten

Voor alle indicaties: eerste toediening: 10 microgrammen/kg of 0,01 mg/kg of 0,01 ml/kg/dosis oplossing aan 1:1000
Voor anafylactische shock: IM toediening
Voor hartstilstand: IV toediening

De eerste toediening van adrenaline bij kinderen bedraagt 10 microgrammen/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 microgrammen/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 microgrammen/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 adrenaline is tegenaangewezen bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen, zoals organisch hartlijden, hartdilatatie, aritmie, coronaire insufficiëntie, organisch hersenlijden, cerebrale arteriosclerose.

Injectie van adrenaline 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 adrenaline 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

- Adrenaline 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.
- Adrenaline moet met voorzichtigheid worden toegediend aan bejaarde patiënten, diabetici alsook aan patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor sympathicomimetische amines.
- Adrenaline 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 adrenaline 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 adrenaline 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 adrenaline.
- Bij vermoeden van gasgangreen na toediening van adrenaline 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 IV 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 adrenaline bij behandeling van anafylaxie; in dat geval moet dus IV toediening van een selectievere ß2-agonist, zoals salbutamol, overwogen worden of vasculaire vulling.
- 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% adrenalineoplossing voor injectie ter beschikking te hebben. Deze oplossing vervangt geenszins medische behandeling maar maakt het mogelijk dat deze personen zich een adrenaline-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 adrenaline aan dergelijke patiënten is het belangrijk dat de arts duidelijk uitlegt hoe de spuit te gebruiken en informeert over de effecten van adrenaline.
- De symptomen kunnen variëren van urticaria, maagdarmstoornissen (waaronder nausea, krampen, braken, onvrijwillige stoelgang), conjunctivitis, rhinitis, astma, angio-oedeem tot anafylactische shock; dit laatste kan variëren van eenvoudige malaise met hypotensie tot dodelijke shock in enkele seconden.
  Patiënten met tekenen van echte anafylaxie, 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 adrenalineoplossing mag niet worden gebruikt indien ze roze verkleurd is [teken dat de adrenaline geoxideerd is] of een neerslag bevat.**

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties met andere sympathicomimetica
Gelijktijdig gebruik van adrenaline 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 adrenaline worden tegengegaan door ß-blokkers, zoals propranolol; er werd aangetoond dat propranolol de gunstige bloeddrukverhogende en bronchusverwijdende werking van adrenaline 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 adrenaline. Vasoconstrictie en hypertensie ten gevolge van hoge dosissen adrenaline worden tegengewerkt door α-blokkers, zoals fentolamine.
Door hun α-blokkerende eigenschappen kunnen ergotalkaloïden overigens ook het bloeddrukverhogend effect van adrenaline tegenwerken.

Interacties met algemene anesthetica
Toediening van adrenaline aan patiënten onder cyclopropaan of gehalogeneerde koolwaterstof anesthetica verhoogt de cardiale prikkelbaarheid en blijkt het myocard gevoeliger te maken voor adrenaline, met als resultaat het ontstaan van aritmieën (zie ook rubrieken 4.3 en 4.4).

Interacties met andere stoffen

- Toediening van adrenaline 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 adrenaline 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 adrenaline de doeltreffendheid van antihypertensiva verminderen.
- Adrenaline mag niet gebruikt worden om circulatoire collaps of hypotensie te bestrijden die veroorzaakt wordt door fenothiazines (omwille van het risico van paradoxaal effect).
- Omdat adrenaline 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 bicarbonaat en adrenalineoplossingen via dezelfde intraveneuze lijn toe te dienen (zie ook rubriek 6.2).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Adrenaline 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 adrenaline anoxie van de foetus veroorzaken. Parenterale toediening van adrenaline om de bloeddruk tijdens spinale anesthesie op peil te houden, kan overigens ook een versnelde hartfrequentie bij de foetus veroorzaken. Adrenaline mag dus niet gebruikt worden als de maternale bloeddruk hoger is dan 130/80 mmHg. In ieder geval mag adrenaline tijdens de zwangerschap uitsluitend gebruikt worden als de arts oordeelt dat het verwachte voordeel voor de moeder verrechtvaardigt de mogelijke risico's voor de foetus.

Borstvoeding
Adrenaline komt in de moedermelk terecht. Gebruik door zogende vrouwen kan ernstige bijwerkingen veroorzaken bij de zuigeling. Bij behandeling met adrenaline 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.:

- Zweten, stijfheid, tremor, duizeligheid, syncope, nervositeit, angst, slapeloosheid, prikkelbaarheid, zwakte, hyperglykemie, hartkloppingen, tachycardie, hoofdpijn, koude extremiteiten en elektrocardiogramwijzigingen, zelfs bij lage dosissen.
- Hypertensie in geval van overdosering of accidentele IV injectie van dosissen die normaalgezien bedoeld zijn voor IM toediening (zie ook rubriek 4.9). Een hypertensie die kan leiden tot subarachnoïdale bloeding of hersenbloeding en tot hemiplegie kan ook optreden na toediening van gebruikelijke dosissen.
- 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.
- Mogelijke levensbedreigende ventriculaire aritmieën, waaronder ventrikelfibrillatie, in het bijzonder bij patiënten met organisch hartlijden of die andere aritmogene stoffen krijgen (zie rubriek 4.5).
- Verhoogde rigiditeit en tremor bij patiënten met Parkinson syndroom.
- Inductie of verergering van volgende symptomen bij sommige patiënten: psychomotorische agitatie, desoriëntatie, geheugenaantasting, agressiviteit, paniek, hallucinaties, zelfmoord- of moordneiging, psychosen en paranoia.
- Misselijkheid, braken, bleekheid, ademhalingsmoeilijkheden en apneu. Het kan nuttig zijn de patiënt te waarschuwen voor het mogelijk optreden van dergelijke verschijnselen.
- Herhaalde injecties met adrenaline kunnen necrose (door vasoconstrictie) veroorzaken op de injectieplaats. Weefselnecrose kan ook optreden ter hoogte van de extremiteiten, nieren en lever.
- Injectie van hoge adrenaline dosissen, evenals injectie van lage adrenaline dosissen bij patiënten met perifere vasculopathie, kunnen ook necrose of gangreen veroorzaken.
- Langdurig gebruik of overdosering van adrenaline kan metabole acidose veroorzaken (door verhoogde melkzuurspiegels in het bloed). Er kan zich overigens gewenning, en dus verminderde doeltreffendheid, instellen na langdurige of overmatige toediening van adrenaline. Deze gewenning verdwijnt als de behandeling enkele dagen onderbroken wordt.
- Hypokaliëmie.

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
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen
Overdosering kan te wijten zijn aan

- toediening van te hoge dosissen.
- accidentele IV toediening van dosissen die normaalgezien bedoeld zijn voor IM 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 adrenaline 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: C01CA24

Adrenaline 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, kransslagaders 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 adrenaline het hart stimuleren en zo de hartfrequentie, het hartdebiet en de coronaire doorbloeding doen toenemen.
De metabolische werking van adrenaline 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 glycemie.

Het gebruik van adrenaline voor de spoedbehandeling van anafylactische shock steunt hoofdzakelijk op de volgende eigenschappen:

- Perifere vasoconstrictie.
- Ontspanning van de bronchiale spieren en remming van het vrijkomen van ontstekings- of allergiemediatoren.
- Positief bathmotroop en inotroop effect.

In geval van hartstilstand spelen de α-stimulerende eigenschappen van adrenaline de hoofdrol. De β- stimulerende eigenschappen van adrenaline 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 adrenaline heeft een snelle actiepiek en een gemiddelde halfwaardetijd tussen 2,5 en10 minuten.

Na IM toediening wordt de absorptie van adrenaline 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 adrenaline wisselen van 30 tot 160 microgram/ml. De binding aan plasma-eiwitten bedraagt ongeveer 50%.

Adrenaline 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. Adrenaline 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

Adrenaline bleek mutageen te zijn in Ames tests (op Salmonella typhimurium stam TA 100) aan dosissen van 3 333 microgrammen en 10 000 microgrammen per schaal.
Het bleek mutageen in tests op L5178Y muizenlymfoomcellen vanaf 100 microgrammen/ml (kleinste werkzame dosis).
Reproductiestudies bij ratten toonden aan dat een dosis adrenaline 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

Zoutzuur (voor pH-aanpassing).
Natriumchloride.
Disodium edetaat.
Water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

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

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Uit een microbiologische en fysische-chemische standpunt moet het product onmiddellijk na opening van de ampul worden gebruikt. Resterende ongebruikte oplossing moet snel weggegooid en vernietigd worden.

In het kader van het gebruik door de spoeddiensten heeft stabiliteitsonderzoek uitgewezen dat het product buiten de koelkast kan vervoerd worden en bestand is tegen korte temperatuurafwijkingen tijdens transport of tijdens manipulatie gedurende maximum 6 maanden bij een maximale temperatuur van 25°C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C tot 8°C).
De ampullen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Niet in de vriezer bewaren (dat kan het effect van adrenaline vertragen).

De oplossing niet gebruiken als ze roze of bruin gekleurd is, als ze niet helder is of als ze een neerslag bevat.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel voor ambulant gebruik, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Glazen ampullen van 1ml, verpakt per 5, 10 en 100 ampullen.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

LABORATOIRES STEROP NV, Scheutlaan 46-50, B-1070 Brussel.

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

ADRENALINE STEROP 0,5mg /1ml: BE585706
ADRENALINE STEROP 1mg /1ml: BE585715

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

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

07/2025

Datum van goedkeuring van de tekst: 05/2025