

7. marts 2022

PRODUKTRESUMÉ

for

Adrenalin "Bradex", injektionsvæske, opløsning

0. D.SP.NR.
30739

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Adrenalin "Bradex"

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Hver 1 ml indeholder 1 mg adrenalin (epinefrin) som adrenalintartrat.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Natriummetabisulfit 0,1 mg/ml

Natriumchlorid 8,0 mg/ml

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. ml, dvs. det i princippet er "natriumfrit".

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Injektionsvæske, opløsning

Klar, farveløs eller bleg gul, steril opløsning med et pH på 2,8-3,6 og osmolalitet på 250-280 mOsmol/kg.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer
Akut anafylaksi.
Kardiopulmonal genoplivning.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Akut anafylaksi

Den **intramuskulære (IM) vej** er den mest almindelige vej for størstedelen af personer, som administreres adrenalin til behandling af akut anafylaksi. De anvendte doser står i tabel 1.

Den anbefalede dosis adrenalin er som regel 0,01 mg pr. kilogram kropsvægt (10 mikrogram/kg).

Den almindelige dosis adrenalin for voksne er 0,5 mg (500 mikrogram).

Hvad angår børn, er det muligt ved ukendt vægt at anvende nedenstående tabel, som viser de anbefalede doser i henhold til alder:

Tabel 1. Dosis ved intramuskulær indsprøjtning af adrenalin (epinefrin) (BP) 1 mg/ml ved alvorlig anafylaktisk reaktion

Alder	Dosis	Adrenalinvolumen 1 mg/ml
Voksen	500 mikrogram (0,5 mg)	0,5 ml
Barn > 12 år	500 mikrogram (0,5 mg)	0,5 ml
Barn 6-12 år	300 mikrogram (0,3 mg)	0,3 ml
Barn mellem 6 mdr. og 6 år	150 mikrogram (0,15 mg)	0,15 ml
Under 6 måneder	10 mikrogram/kg (0,01 mg/kg)	0,01 ml/kg

Disse doser kan om nødvendigt gentages flere gange med 5-15 minutters interval i henhold til blodtryk, puls og åndedrætsfunktion.

Der skal anvendes en sprøjte med lille volumen.

Når patienten er meget syg, og der er tvivl, om stedet for intramuskulær indsprøjtning er egnet med hensyn til cirkulation og absorption, kan Adrenalin "Bradex" administreres ved intravenøs indsprøjtning (IV).

Intravenøs adrenalin bør kun administreres af medicinsk personale, der er erfarent i brugen og titrering af hypotensiva i deres almene, kliniske praksis (se pkt. 4.4). Ved intravenøs adrenalin skal dosen titreres ved hjælp af 50 mikrogram doser i henhold til patientens respons. Dosen kan kun administreres ved hjælp af en 0,1 mg/ml opløsning (dvs. en 1:10 ml fortynding af ampullens indhold). En ikke-fortyndet 1 mg/ml adrenalinopløsning må ikke administreres intravenøst.

Hvis der er behov for gentagne adrenalindoser, anbefales at bruge en intravenøs adrenalininfusion med dosen titreret i henhold til patientens respons i tilstedeværelse af løbende hæmodynamisk overvågning.

Kardio-pulmonal genoplivning

Voksne

1 mg adrenalin ad intravenøs eller intraossøs vej, der gentages hvert 3. til 5. minut, indtil spontan cirkulation vender tilbage. Hvis den indsprøjtes via en periferisk slange, skal der bagefter skylles med mindst 20 ml væske, og ekstremiteten skal hæves i 10-20 sekunder, så leveringen af lægemidlet til det centrale kredsløb lettes.

Pædiatrisk population

Den anbefalede intravenøse eller intraøssøse dosis adrenalin hos børn er 10 mikrogram/kg. Afhængigt af vægten skal sådanne doser måske administreres ved hjælp af en 0,1 mg/ml opløsning (dvs. en 1:10 ml fortynding af ampullens indhold). Efterfølgende doser adrenalin kan administreres hvert 3. til 5. minut. Den maksimale enkeltdosis er 1 mg.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Produktet er kun til brug i nødsituationer, og patienten skal overvåges af medicinsk personale efter administration.

Den intravenøse vej foretrækkes som regel ved indledende behandling af anafylaksi. Den intravenøse (IV) vej er som regel mere passende ved indlæggelse i intensivafdelingen (Care Unit (ICU)) eller på skadestuen (Emergency Department (ED)). Adrenalin (epinefrin) indsprøjtning 1 mg/ml (1:1.000) er ikke egnet til intravenøs brug. Hvis adrenalin (epinefrin) indsprøjtningen 0,1 mg/ml (1:10.000) ikke er til rådighed, skal adrenalin (epinefrin) indsprøjtning 1 mg/ml (1:1.000) fortyndes til 0,1 mg/ml (1:10.000) før intravenøs brug. Den intravenøse vej til indsprøjtning af adrenalin skal bruges med yderst forsigtighed og skal forbeholdes specialister, der er fortrolige med intravenøs brug af adrenalin.

Adrenalin bør kun administreres med stor forsigtighed hos:

Ældre patienter, patienter med hyperthyroidisme, diabetes mellitus, phæochromocytom, snærvinkel glaukom, hypokalæmi, alvorlig nyreinsufficiens og prostataadenom, der fører til resturin, cerebral vaskulær sygdom, organisk hjerneskade, arteriosklerose, hjerteinsufficiens, hos chokpatienter (andet end anafylaktisk chok) og ved organisk hjertesygdom eller hjertedilatation (alvorlig angina pectoris, obstruktiv kardiomyopati, hypertension) samt de fleste patienter med arytmier (f.eks. ventrikelflimmer). Anginale smerter kan induceres, når der er hjerteinsufficiens.

Adrenalin kan øge intraokulært tryk hos patienter med snærvinkel glaukom. Adrenalin kan give eller forværre hyperglykæmi. Blodsukker skal overvåges, især hos diabetiske patienter.

Gentagen lokal administration kan medføre nekrose ved indsprøjtningstederne.

Det bedste sted til intramuskulær indsprøjtning er den anterolaterale side i den midterste tredjedel af låret. Nålen, der bruges til indsprøjtning, skal være lang nok for at sikre, at der indsprøjtes adrenalin i musklen. Intramuskulære indsprøjtninger af Adrenalin "Bradex" i balderne skal undgås på grund af risikoen for vævsnekrose.

Forlænget administration kan inducere metabolisk acidose, nyrenekrose og akut adrenalintolerans eller takyfyklaksi.

Adrenalin skal undgås eller bruges med yderst forsigtighed hos patienter, der gennemgår anæstesi med halotan eller andre halogenerede anæstetika med henblik på at inducere ventrikelflimmer.

Adrenalin bør ikke bruges sammen med lokal anæstesi af periferiske strukturer, herunder fingerspidser, øreflip.

Den må ikke blandes med andre midler, medmindre der er kendt kompatibilitet.

Adrenalin bør ikke bruges under pressefasen (se pkt. 4.6).

Utsigtet intravaskulær indsprøjtning kan medføre hjerneblødning på grund af pludselig stigning i blodtrykket.

Overvåg patienten snarest muligt (puls, blodtryk, EKG, pulsoximetri) for at vurdere respons på adrenalin.

Natriummetabisulfit er et af hjælpestofferne i dette lægemiddel, som i sjældne tilfælde kan medføre alvorlige overfølsomhedsreaktioner og bronchospasme. Tilstedeværelse af natriummetabisulfit i parenteral adrenalin og muligheden for allergiagtige reaktioner bør ikke forhindre brugen af lægemidlet, når det er indiceret til behandling af alvorlige allergiske reaktioner eller andre nødsituationer.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. ml, dvs. det i princippet er "natriumfrit".

Produktet skal inspiceres visuelt for partikler og opløsningens farve inden administration. Kun klar farveløs eller bleg gul opløsning, der er fri for partikler eller bundfald, skal anvendes.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Sympatomimetiske stoffer/oxytocin

Adrenalin må ikke administreres samtidigt med oxytocin eller andre sympatomimetiske stoffer på grund af muligheden for kumulative genvirkninger og øget toksicitet.

Alpha-adrenoreceptor antagonist

Alfablokkere, som f.eks. phentolamin modvirker adrenalinens vasokonstriktions- og hypertensionsvirkninger. Denne virkning kan være fordelagtig ved adrenalinoverdosering (se pkt. 4.9).

Beta-adrenoreceptor antagonist

Der kan opstå alvorlig hypertension og refleks bradykardi med ikke-cardioselektive betablokkere, som f.eks. propranolol, på grund af alfafremkaldt vasokonstriktion. Betablokkere, især ikke-cardioselektive midler, modvirker adrenalinens hjerte- og bronchodilaterende virkninger. Patienter med alvorlig anafylaksi, som tager ikke-cardioselektive betablokkere, reagerer muligvis ikke på adrenalinbehandling.

Generelle anæstetika

Administration af adrenalin hos patienter, der modtager generelle anæstetika af typen halogeneret kulbrinte, der øger hjerteirritabilitet og ser ud til at gøre myokardium følsom over for adrenalin, kan medføre arytmier, herunder præekcitation, takykardi eller flimmer (se pkt. 4.4).

Profylaktisk administration af lidocain eller propranolol 0,05 mg/kg kan beskytte mod ventrikelirritabilitet, hvis der anvendes adrenalin under anæstesi med et anæstetikum af typen halogeneret kulbrinte.

Blodtryksnedsættende midler

Adrenalin reverserer specifikt adrenerge neuroblokkeres antihypertensive virkninger, som f.eks. guanethidin, med risikoen for alvorlig hypertension. Adrenalin øger blodtrykket og kan modvirke virkningerne af antihypertensive lægemidler.

Antidepressive stoffer

Tricykliske antidepressiver, som f.eks. imipramin, hæmmer genoptagelse af direkte virkende sympatomimetiske stoffer og kan potensere adrenalinvirksomheden, som øger risikoen for udvikling af hypertension og hjerterytmie.

Til trods for at monoaminoxidase (MAO) er et af enzymerne ansvarlige for adrenalinmetabolisme, potenserer MAO-inhibitorer ikke adrenalinvirkningerne markant.

Fenothiaziner

Fenothiaziner blokerer alfa-adrenoreceptorer. Adrenalin må ikke bruges til at modvirke kredsløbssvigt eller hypotension forårsaget af fenothiaziner, da en reversering af adrenalinens pressorvirkninger kan medføre yderligere sænkning af blodtrykket.

Andre lægemidler

Adrenalin må ikke bruges på patienter, der modtager store doser af andre lægemidler (f.eks. cardioglycosider), der kan gøre hjertet følsomt over for arytmier. Nogle antihistaminer (f.eks. diphenhydramin) og skjoldbruskkirtelhormoner kan potensere adrenalinvirkningerne, især på hjerterytmie og -frekvens.

Hypokalæmi

Adrenalinens hypokalæmiske virkning kan potenseres af andre lægemidler, der forårsager kaliumtab, herunder kortikosteroider, kalium-nedbrydende diuretika, aminophyllin og theophyllin.

Insulin eller orale hypoglykæmiske stoffer

Adrenalininduceret hyperglykæmi kan medføre tab af blodsukkerkontrol hos diabetikere, der behandles med insulin eller orale hypoglykæmiske stoffer.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Adrenalin passerer placentabarrieren. Der foreligger en vis dokumentation for let øget forekomst af medfødte anomalier. Indsprøjtning af adrenalin kan give anoxi, føtal takykardi, hjertereulemæssigheder, extrasystoler og højere hjertelyd.

Adrenalin hæmmer spontan eller oxytocininducerede sammentrækninger af den gravide, humane uterus og kan forsinke pressefasen. Ved dosis, der er tilstrækkelig til at reducere uterusammentrækninger, kan lægemidlet medføre langvarig uterusatoni med blødning. Parenteral adrenalin må ikke bruges under pressefasen.

Amning

Adrenalin fordeles i modermælken. Amning skal undgås hos mødre, der modtager indsprøjtning med Adrenalin "Bradex".

Adrenalin "Bradex" ikke anvendes ved graviditet, medmindre det er klart nødvendigt.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning.

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger af adrenalin er knyttet til stimulering af både alfa- og beta-adrenoreceptorer. Forekomsten af bivirkninger afhænger af den enkelte patients følsomhed og dosen.

Hyppigheden defineres ved hjælp af følgende konvention: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke anslås ud fra de tilgængelige data).

Systemorganklasse	Bivirkninger (ukendt hyppighed)
Metabolisme og ernæring	Hypokalæmi Metabolisk acidose Hyperglykæmi (selv med små doser)
Psykiske forstyrrelser	Psykotiske tilstande Angst Frygt Forvirring Irritabilitet Søvnløshed
Nervesystemet	Hovedpine Svimmelhed Tremor Rastløshed
Hjerte	Forstyrrelser af hjerterytme og -frekvens Hjertebanken Takykardi Brystsmerter/angina Potentielt dødelige ventrikulær arytmier Flimmer Elektrokardiogram, reduceret T-bølge-amplitude
Vaskulære sygdomme	Hypertension (med risiko for hjerneblødning) Kulde i ekstremiteter
Luftveje, thorax og mediastinum	Dyspnø Lungeødem
Mave-tarm-kanalen	Tørhed i munden Nedsat appetit Kvalme Opkast

Systemorganklasse	Bivirkninger (ukendt hyppighed)
	Spytflåd
Nyrer og urinveje	Besværet vandladning Urinretention
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Sveden Svaghed

Adrenalin øger stivhed og tremor hos patienter med parkinsonisme. Subaraknoidalblødning og hemiplegi er opstået som følge af hypertension, selv efter subkutan administration af almindelige doser adrenalin.

Adrenalin kan forårsage potentielt dødelige ventrikulærytmier, herunder flimmer, især hos patienter med organiske hjertesygdomme eller dem, der modtager andre lægemidler, der gør hjertet følsomt over for arytmier (se pkt. 4.5).

Lungeødem kan opstå efter for store doser eller ved ekstrem følsomhed.

Gentagne indsprøjtninger med Adrenalin "Bradex" kan medføre nekrose som følge af vaskulær konstriktion ved indsprøjtningssstedet. Vævsnekrose kan også opstå i ekstremiteter, nyrer og lever.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Mulige tegn på overdosering er bl.a. rastløshed, forvirring, bleghed, takykardi, bradykardi, hjertearytmier og hjertestop. Behandling er hovedsageligt symptomatisk og støttende. Øjeblikkelig indsprøjtning af et hurtigtvirkende alfa-adrenoreceptorblokerende middel, som f.eks. phentolamin, efterfulgt af en betablokker, som f.eks. propranolol, er blevet afprøvet med henblik på at modvirke adrenalinens pressor- og arytmogene virkninger. En hurtigtvirkende vasodilator, som f.eks. glyceryltrinitrat, er også blevet brugt.

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

ATC-kode: C 01 CA 24. Adrenerge og dopaminerge stoffer, adrenalin.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Adrenalin er en naturligt forekommende katecholamin, der udskilles af binyremarven som reaktion på fysisk belastning eller stress. Den er en sympatomimetisk amin, som er et

stærkt opkvikkende middel af både alfa- og beta-adrenoreceptorer, og dens virkninger på målorganer er derfor komplekse. Den bruges til at give hurtig lindring af overfølsomhedsreaktioner på allergier eller idiopatisk eller motion-induceret anafylaksi.

Adrenalin har en stærk vasokonstriktionsvirkning via alfa-adrenerg stimulation. Denne aktivitet modvirker vasodilatation og øget vaskulær permeabilitet, der fører til tab af intravaskulær væske og efterfølgende hypotension, som er de største farmakologiske egenskaber ved anafylaktisk chok.

Adrenalin stimulerer beta-adrenoreceptorer i bronkier og har en kraftig bronkodilaterende virkning. Adrenalin lindrer også pruritus, nældefeber og angioedem, der er knyttet til anafylaksi.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Adrenalin har en hurtig indsættende virkning efter intramuskulær administration. Hos patienter i shock er absorptionen fra det intramuskulære sted hurtigere og mere pålidelig end fra det subkutane sted.

Adrenalin inaktiveres hurtigt i kroppen, for det mest i leveren, af enzymerne catechol-O-methyltransferase (COMT) og monoaminoxidase (MAO). En stor del af en dosis adrenalin udskilles som metabolitter i urinen. Plasmaets halveringstid er ca. 2-3 minutter. Når den gives ved subkutan eller intramuskulær indsprøjtning, kan lokal vasokonstriktion forsinke absorption, hvorfor virkningerne kan vare længere end, hvad halveringstiden angiver.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Der foreligger ikke yderligere prækliniske data af relevans for den ordinerende læge ud over, hvad der allerede er inkluderet i produktresuméet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Natriumchlorid
Saltsyre (til justering af pH)
Natriumhydroxid (til justering af pH)
Natriummetabisulfit (E223)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Adrenalin "Bradex" må ikke blandes med andre lægemidler undtagen dem, der er nævnt i pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnede ampuller: 24 måneder.

Efter fortynding

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet bruges øjeblikkeligt. Hvis det ikke bruges øjeblikkeligt, er brugeren ansvarlig for opbevaringstider og -forhold før brug, og når det fortyndes til 0,1 mg/ml i natriumchlorid 0,9 %, bliver holdbarheden normalt ikke længere end 24 timer ved 2 til 8 °C, 3 timer ved 23-27 °C, når det udsættes for lys, eller 6 timer ved 23 til 27 °C, når det er beskyttet mod lys.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevar ampullerne i den ydre karton for at beskytte mod lys.
Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

Se pkt. 6.3 angående opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Gul glasampul i æske.

Pakningsstørrelser

5 ampuller×1 ml.
10 ampuller×1 ml.
25 ampuller×1 ml.
50 ampuller×1 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Fortynding

Hvad angår intravenøs administration, skal Adrenalin "Bradex" fortyndes til en 0,1 mg/ml opløsning (en 1:10 fortynding af ampullens indhold) med natriumklorid 0,9 %.

Håndtering

Kun til engangsbrug.

Hvis der kun bruges en del af opløsningen, bortskaffes den resterende opløsning.
Ampullen må ikke tages ud af emballagen, før den er klar til brug.

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bradex S.A.
27, Asklipiou street
14568 Kryoneri
Grækenland

Repræsentant

FrostPharma AB
Berga Backe 2
182 53 Danderyd
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

59396

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

6. oktober 2017

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN
7. marts 2022