

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Akrinor®

200 mg/2 ml + 10 mg/2 ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Ampulle mit 2 ml Injektionslösung enthält:

[1R,2S]-7-[2-(2-Hydroxy-1-methyl-2-phenylethylamino)ethyl]-theophyllin-monohydrochlorid (= Cafedrinhydrochlorid)	200 mg
Theodrenalinhydrochlorid	10 mg

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Natriummetabisulfit (Ph.Eur.) max. 0,4 mg (entspr. max. 0,27 mg SO₂)

Dieses Arzneimittel enthält 200 mg Alkohol (Ethanol) pro Ampulle, entsprechend 100 mg/ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare, farblose bis leicht gelbliche Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Therapie anästhesiebedingter klinisch relevanter Blutdruckabfälle bei Erwachsenen
- Therapie klinisch relevanter Hypotonien in der Notfallmedizin bei Erwachsenen

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die intravenöse Gabe von *Akrinor*® sollte nach klinischer Wirkung fraktioniert erfolgen: z. B. nach Verdünnung mit NaCl 0,9% Lösung auf 10 ml in Einzelgaben von 1 ml dieser verdünnten Lösung. Die maximale Tagesdosis beträgt 3 Ampullen.

Akrinor® 200 mg/2 ml + 10 mg/2 ml Injektionslösung kann intramuskulär und intravenös angewendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Cafedrinhydrochlorid, Theodrenalinhydrochlorid, Natriummetabisulfit oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Hypertonie
- Mitralstenose
- Engwinkelglaukom
- Hyperthyreose
- Phäochromozytom
- Prostataadenom mit Restharnbildung.

Akrinor[®] darf nicht bei Bronchialasthmatikern mit Sulfitüberempfindlichkeit angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Sonstige Bestandteile

Natrium

Akrinor[®] enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Ampulle, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Ethanol

Die Menge an Alkohol (Ethanol) in einer Ampulle (2 ml) dieses Arzneimittels entspricht weniger als 6 ml Bier oder 3 ml Wein. Die geringe Alkoholmenge in diesem Arzneimittel hat keine wahrnehmbaren Auswirkungen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Eine gleichzeitige Anwendung von β -Blockern bedingt eine Herzfrequenzsenkung.

Blutdrucksteigernde Arzneimittel wie DL-Norephedrin und Ephedrin können in ihrer Wirkung verstärkt werden, blutdrucksenkende wie Guanethidin können in der Wirkung abgeschwächt werden.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Halothan kann es zum Auftreten von Herzrhythmusstörungen kommen. Während und bis zu zwei Wochen nach Einnahme von MAO-Hemmern soll *Akrinor*[®] nicht angewendet werden, weil es sonst zu krisenhaftem Blutdruckanstieg kommen kann.

Natriummetabisulfit ist eine sehr reaktionsfähige Verbindung. Es muss deshalb damit gerechnet werden, dass mit *Akrinor*[®] zusammen verabreichtes Thiamin (Vitamin B₁) abgebaut wird.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Für *Akrinor*[®] liegen bis auf sehr begrenzte Daten zur Anwendung bei 117 Kaiserschnittpatientinnen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. Die Neugeborenen dieser Patientinnen zeigten 5 Minuten nach der Geburt einen mittleren APGAR Score von 9,6. Weitere Informationen hierzu liegen nicht vor.

Es liegen keine hinreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf die Auswirkungen auf Schwangerschaft und/oder embryonale/fetale Entwicklung und/oder Geburt und/oder postnatale Entwicklung vor (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. *Akrinor*[®] darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Stillzeit

Für *Akrinor*[®] liegen keine Daten zur Anwendung bei stillenden Frauen vor. Eine Exkretion der in *Akrinor*[®] enthaltenen Wirkstoffe in die Muttermilch ist anzunehmen. Bei der Anwendung in der Stillzeit ist Vorsicht geboten.

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

Die Auswirkungen von *Akrinor*[®] auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen sind nicht bekannt. Da *Akrinor*[®] ausschließlich im Rahmen einer Anästhesie oder in der Notfallmedizin angewendet wird, sollte eine aktive Teilnahme am Straßenverkehr oder das Bedienen von Maschinen nach Rücksprache mit dem Arzt erfolgen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zu Grunde gelegt:

Sehr häufig	$\geq 1/10$
Häufig	$\geq 1/100, < 1/10$
Gelegentlich	$\geq 1/1.000, < 1/100$
Selten	$\geq 1/10.000, < 1/1.000$
Sehr selten	$< 1/10.000$
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Bei einigen Patienten kann Herzklopfen auftreten. Insbesondere bei Vorliegen einer schweren Herzkranzgefäßerkrankung können pektanginöse Beschwerden auftreten bzw. verstärkt werden und ventrikuläre Rhythmusstörungen auftreten.

Die Häufigkeit des Auftretens von Tachykardie und Hypertonie ist nicht bekannt (auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Besonderer Hinweis:

Natriummetabisulfit kann selten schwere Überempfindlichkeitsreaktionen hervorrufen (insbesondere bei Bronchialasthmatikern), die sich als Erbrechen, Durchfall, Bronchospasmen, 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome der Intoxikation

Bei Überdosierungen kann es zu Tachykardie und starker Hypertonie ggf. mit Kaltschweißigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Tachypnoe bis hin zu Zyanose und Krampfanfällen kommen. Bei extremer Überdosierung sind durch zentrale Erregung verursachte Nebenwirkungen (z. B. Miktionsbeschwerden, Muskeltremor) sowie Gewöhnung bis hin zur Entwicklung einer Abhängigkeit denkbar.

Bei Auftreten von Symptomen einer Überdosierung ist die Gabe von *Akrinor*[®] umgehend zu unterbrechen. Die Therapie erfolgt symptomatisch.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: adrenerge und dopaminerge Mittel

ATC-Code:	Cafedrinhydrochlorid	C01CA21
	Theodrenalinhydrochlorid	C01CA23

Akrinor[®] führt zu einem zuverlässigen und lang anhaltenden Blutdruckanstieg bei praktisch unverändertem peripherem Widerstand und mäßig reduzierter Herzfrequenz. Die Steigerung des

Herzschlag- und Minutenvolumens wird noch durch eine Mobilisierung von Blutreserven aus dem kapazitiven Venensystem gefördert. Der Wirkungsmechanismus beruht im Wesentlichen auf einer Stimulation der β -Rezeptoren.

Durch Theodrenalin werden bei schnellem Wirkungseintritt die Kontraktilität, der Blutdruck, das Herzschlagvolumen und gering das Herzminutenvolumen sowie der periphere Gefäßwiderstand gesteigert.

Durch Cafedrin resultiert eine langsam einsetzende, dem Theodrenalin gleichgerichtete Wirkung, ohne jedoch den peripheren Gefäßwiderstand zu erhöhen.

Die Einzelsubstanzen Theodrenalin und Cafedrin besitzen eine unterschiedliche Wirkung auf die Herz-Kreislauf-Dynamik, sodass bei der kombinierten Anwendung beider Substanzen im Verhältnis 1 : 20 eine Theodrenalin-ähnliche, aber durch Cafedrin modifizierte hämodynamische Wirkung resultiert.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach 200 mg Cafedrin i.v. lagen die initialen Plasmaspiegel bei 6 $\mu\text{g/ml}$.

Die Plasmahalbwertszeit für Cafedrin beträgt nach i.v. und oraler Applikation eine Stunde.

Die Metabolisierung des Cafedrins erfolgt unter Bildung des Hauptmetaboliten Norephedrin und einer Reihe von Nebenmetaboliten.

Nach oraler Applikation werden im 24-Stunden-Urin 7 % unverändertes Cafedrin und im 48-Stunden-Urin ca. 40 % der verabreichten Dosis als Norephedrin wieder gefunden.

Infolge seiner erheblich niedrigeren Dosierung scheiterten für Theodrenalin die entsprechenden Untersuchungen an der unzureichenden bioanalytischen Nachweisbarkeit.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bezüglich akuter subchronischer und chronischer Toxizität sind aus präklinischen Untersuchungen keine zusätzlichen Informationen bekannt, die nicht bereits in anderen Abschnitten der Fachinformation beschrieben sind.

Die vorliegenden tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität an Ratten und orientierenden Untersuchungen an Hunden mit oraler Gabe deuten nicht auf negative Auswirkungen auf Schwangerschaft und/oder embryonale/fetale Entwicklung und/oder Geburt und/oder postnatale Entwicklung hin. Aufgrund veralteter Studiendesigns, der oral erfolgten Applikation, dem Einsatz geringer Tierzahlen sowie fehlender Daten zur Exposition besitzen diese Studien allerdings nur eine sehr limitierte Aussagekraft.

Untersuchungen zur Gentoxizität und Studien zur Kanzerogenität wurden nicht durchgeführt. In Anbetracht der strukturellen Unverdächtigkeit von Cafedrin und Theodrenalin, sowie der nur kurzzeitigen Anwendung von *Akrinor*[®] kann ein klinisch relevantes gentoxisches Potential jedoch weitgehend ausgeschlossen werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriummetabisulfit (Ph.Eur.) max. 0,4 mg (entspr. max. 0,27 mg SO_2)

Ethanol 96 %
Glycerol 85 %
Natriumacetat-Trihydrat
Essigsäure 99 %
Wasser für Injektionszwecke
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)
Essigsäure (zur pH-Wert-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Akrinor[®] darf nicht mit Ceftriaxon-haltigen Arzneimitteln gemischt werden.

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6. aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Ampulle
18 Monate

Stabilität der Lösung

Die chemische und physikalische Stabilität der unverdünnten Lösung, aufgezogen in einer 2 ml Spritze, wurde für 24 Stunden bei 21 °C bis 23 °C nachgewiesen.

Stabilität nach Verdünnung

Die chemische und physikalische Stabilität bei Verdünnung mit 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchloridlösung auf 10 ml in einer Spritze und auf 50 ml in einer Perfusorspritze wurde für 24 Stunden bei 21 °C bis 23 °C nachgewiesen.

Die chemische und physikalische Stabilität bei Verdünnung mit 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchloridlösung, Ringerlösung und Ringerlactat-Lösung auf 500 ml in einem Infusionsbeutel wurde für 18 Stunden bei 21 °C bis 23 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Falls die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern.

Die gebrauchsfertige Zubereitung sollte sofort verwendet werden.

In sehr seltenen Fällen und insbesondere bei unsachgemäßer Lagerung der Ampullen kann sich die Injektionslösung verfärben. Solche Ampullen sollen nicht mehr verwendet werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Originalpackungen mit 5 Ampullen mit 2 ml Injektionslösung
Mehrfachpackung mit 50 (10 x 5) Ampullen mit 2 ml Injektionslösung - Klinikpackung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Akrinor[®] ist kompatibel mit 0,9%iger Natriumchloridlösung, Ringerlösung und Ringerlactat-Lösung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

78450.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 5. Juni 2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. September 2016

10. STAND DER INFORMATION

März 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig