

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

INFECTOKRUPP® Inhal
4 mg/ml Lösung für einen Vernebler

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung enthält 7,28 mg Epinephrinhydrogentartrat (Ph. Eur.), entsprechend 4 mg Epinephrin.

Ein Dosierhub mit 0,14 ml enthält 1,019 mg Epinephrinhydrogentartrat (Ph. Eur.), entsprechend 0,56 mg Epinephrin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Dieses Arzneimittel enthält 0,14 mg Benzoesäure pro Dosierhub entsprechend 1 mg/ml.

Dieses Arzneimittel enthält 1,4 mg Alkohol (Ethanol) pro Dosierhub entsprechend 10 mg/ml (1 % w/v).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Klare, farblose bis bräunliche Lösung für einen Vernebler

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zusatzbehandlung der akuten Atemnot verursacht durch Schleimhautschwellungen im Bereich der oberen Atemwege und/oder Krämpfe der Bronchialmuskulatur, wenn die alleinige Gabe von Cortisonpräparaten nicht ausreichend ist.

Dazu gehören insbesondere die akute stenosierende Laryngotracheitis (umgangssprachlich: Krupp oder Pseudokrupp) und allergische Reaktionen.

INFECTOKRUPP Inhal wird angewendet bei Säuglingen ab einem Alter von 6 Monaten, Kleinkindern, Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die notwendige Menge INFECTOKRUPP Inhal über einen Vernebler applizieren und inhalieren. In der Regel ist bei Atemnot eine Dosierung von 7–14 Hüben (ca. 1–2 ml), entsprechend 4–8 mg Epinephrin ausreichend. Dabei ist das Restvolumen des Verneblers zu berücksichtigen. Bei Bedarf ist die Inhalation zu wiederholen.

Säuglinge unter 6 Monaten: Die Sicherheit und Wirksamkeit von INFECTOKRUPP Inhal bei Säuglingen unter 6 Monaten ist bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.1 beschrieben, eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Zur Inhalation

Vor Gebrauch Flasche öffnen und beiliegende Dosierpumpe mit Tropfapplikator (Spender) aufschrauben.

Bei Erstanwendung ist die Dosierpumpe zunächst solange zu betätigen bis Lösung sichtbar aus dem Spender tropft (in der Regel zwei- bis dreimal).

Nur klare Lösungen verwenden. Nach der Inhalation den Mund mit Wasser ausspülen.

Die Anwendungsdauer von INFECTOKRUPP Inhal richtet sich nach der akuten klinischen Symptomatik. Gegebenenfalls wird INFECTOKRUPP Inhal mehrmals im Abstand von (30 bis) 60 Minuten angewendet.

4.3 Gegenanzeigen

INFECTOKRUPP Inhal darf nicht angewendet werden bei bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

INFECTOKRUPP Inhal darf nicht angewendet werden bei paroxysmaler Tachykardie, Engwinkelglaukom und hochfrequenter absoluter Arrhythmie.

INFECTOKRUPP Inhal sollte nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei Diabetikern, Hyperkalzämie bzw. Hypokaliämie, Hypertonie, Hyperthyreose, Phäochromozytom, Blasenentleerungsstörungen mit Restharnbildung, schweren Nierenfunktionsstörungen, Erkrankungen der Herzkranzgefäße oder des Herzmuskels, sklerotischen Gefäßveränderungen oder Cor pulmonale.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wegen der kurzen Halbwertszeit ist bei INFECTOKRUPP Inhal ein Relapseffekt möglich.

Die Anwendung von INFECTOKRUPP Inhal kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die gesundheitlichen Folgen der Anwendung von INFECTOKRUPP Inhal als Dopingmittel können nicht abgesehen werden, schwerwiegende Gesundheitsgefährdungen sind nicht auszuschließen.

Dieses Arzneimittel enthält Benzoesäure und Alkohol (Ethanol)

Benzoesäure kann lokale Reizungen hervorrufen.

Die Menge in 1 ml dieses Arzneimittels entspricht weniger als 0,25 ml Bier oder 0,1 ml Wein.

Die geringe Alkoholmenge in diesem Arzneimittel hat keine wahrnehmbaren Auswirkungen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von tri- und tetrazyklischen Antidepressiva, MAO-Hemmern (Hemmstoffe der Monoaminoxidase), COMT-Hemmer (Hemmstoffe der Catechol-O-Methyl-Transferase), Guanethidin, L-Thyroxin, Theophyllin, Oxytocin, Ornipressin, Carbazochrom, bestimmten Antihistaminika (z.B. Diphenhydramin, Chlorphenamin), Reserpin, Mecamylamin, Levodopa, Parasympatholytika (z.B. Atropin), Herzglycosiden sowie Alkohol kann den Abbau von Epinephrin verlangsamen bzw. die Empfindlichkeit gegenüber Epinephrin und die Anfälligkeit für Herzrhythmusstörungen erhöhen.

Bei gleichzeitiger Anwendung kann die blutzuckersenkende Wirkung von Antidiabetika vermindert sein.

Werden Alpha-Rezeptorenblocker (z.B. Phenoxybenzamin) und Phenothiazine gleichzeitig angewandt, kann es zu einer Blutdrucksenkung kommen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von nicht-selektiven Beta-Blockern, z.B. Propranolol, kann es zu einem Anstieg des Blutdruckes kommen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von INFECTOKRUPP Inhal und Halothan, Cyclopropan oder anderen Inhalationsanästhetika kann es zu Herzrhythmusstörungen kommen.

Die gleichzeitige Anwendung von INFECTOKRUPP Inhal und anderen Sympathomimetika, z.B. Orciprenalin, hat eine additive Wirkung.

Der hypokaliämische Effekt von Epinephrin kann durch andere Präparate, die zu Kaliumverlust führen, z.B. Kortikosteroide, Kalium-entziehende Diuretika, Aminophyllin oder Theophyllin, verstärkt werden.

Eine gleichzeitige Verabreichung von Thiamin (Vitamin B₁) kann wirkungslos bleiben.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Epinephrin ist plazentagängig. Es liegen keine adäquaten oder ausreichend kontrollierten Studien über die Anwendung von Epinephrin (Adrenalin) an schwangeren Frauen vor.

Epinephrin (Adrenalin) darf während der Schwangerschaft nur verwendet werden, wenn der mögliche Nutzen das potentielle Risiko für das Ungeborene rechtfertigt.

Epinephrin (Adrenalin) kann zu einer dramatischen Verringerung der Durchblutung der Plazenta führen, allerdings geschieht dies auch bei einem anaphylaktischen Schock. Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass es

auch zu Uteruskontraktionen und zur uterinen Vasokonstriktion kommen kann. Mit to-kolytischer Wirkung ist zu rechnen.

Stillzeit

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

Fertilität

Daten zum möglichen Einfluss von Epinephrin auf die Fertilität des Menschen liegen nicht vor.

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

Die Patienten sollten nach der Inhalation eine Stunde lang kein Fahrzeug führen und keine Maschinen bedienen, da Nebenwirkungen zu entsprechenden Einschränkungen, z.B. eine Veränderung der Seheleistung, führen können.

4.8 Nebenwirkungen

Ob und wie weit es zu unerwünschten Effekten kommt, hängt von der Epinephrindosis und der individuellen Empfindlichkeit des

Patienten ab. Die nachfolgend genannten Nebenwirkungen sind bisher vorwiegend bei parenteral-systemischer Anwendung aufgetreten, können jedoch auch bei inhalativer Anwendung nicht ausgeschlossen werden.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keine Hinweise darauf, dass sich das Sicherheitsprofil von INFECTOKRUPP Inhal bei Kindern und Jugendlichen von dem bei Erwachsenen unterscheidet.

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: <http://www.bfarm.de>, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei Überdosierung können durch allgemeine Gefäßkontraktionen folgende Symptome auftreten:

Hypertonie bis zu zerebralen Blutungen und Lungenödem, verminderte Hautdurchblutung (kalte, blassgraue Haut), Tachykardien bis zu Kammerflimmern und Herzstillstand, Reflexbradykardie durch parasympathische Gegenregulation, Kreislaufzentralisation, Schwindel, Ohnmacht, Atemlähmung, Atemnot.

Bei myokardialen Nekrosen: Insuffizienzzeichen und unter Umständen Rhythmusstörungen.

Zur Therapie von Überdosierungserscheinungen Flachlagerung und vorsichtige Applikation eines Alpha-Sympatholytikums (z.B. Phenoxybenzamin) oder vorsichtige Infusion eines peripheren Vasodilatators (z.B. Nitroprussidnatrium, Glyceroltrinitrat). Bei tachyarrhythmischen Nebenwirkungen ist zusätzlich die Anwendung eines Beta-Blockers (z.B. Propranolol) angezeigt.

Organklasse	Selten (≥ 1/10.000–<1/1.000)	Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyperglykämie	Metabolische Azidose, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie
Psychiatrische Erkrankungen		Ruhelosigkeit, Nervosität, Angst, Halluzinationen, psychotische Zustände
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel, Kopfschmerz, Tremor, zerebrale Krampfanfälle, Unsicherheitsgefühl
Augenerkrankungen		Mydriasis
Herzerkrankungen	Palpitationen, Tachykardie, Extrasystolie und andere tachykarde Herzrhythmusstörungen	Myokardiale Ischämie, Myokardschädigung, Kammerflimmern/Herzstillstand aufgrund von Tachykardie/Extrasystolie, Angina pectoris, Takotsubo- / Stress-Kardiomyopathie (diese Nebenwirkung ist bisher nur in Zusammenhang mit der intravenösen und intramuskulären Applikation von Epinephrin bekannt geworden), Koronararterienspasmus
Gefäßerkrankungen		In vielen Stromgebieten Vasokonstriktion, insbesondere im Bereich der Haut, Schleimhäute und der Nieren; Kältegefühl in den Extremitäten, Hypertonie, unter Umständen exzessiv mit Gefahr von zerebralen Blutungen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums		Dyspnoe, Lungenödem
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Hypersalivation, Übelkeit, Erbrechen Gastrointestinale Störungen können auftreten, wenn bei der Anwendung ein Teil der Dosis verschluckt wird. Daher empfiehlt es sich, nach der Inhalation den Mund sorgfältig mit Wasser auszuspülen.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Blässe, Hyperhidrose
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Muskelkrämpfe
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Oligurie, Anurie, Miktionschwierigkeiten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Rosafärbung der Schleimhaut sowie Blassfärbung der Haut im Bereich der Inhalationsmaske. Asthenie, ischämische Nekrosen im Anwendungsgebiet (z.B. an der Schleimhaut der oberen Atemwege), insbesondere bei längerer oder wiederholter Inhalation

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Inhalative Sympathomimetika; Alpha- und Beta-Adrenorezeptoragonisten
ATC-Code: R03AA01

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 INFECTOKRUPP Inhal.

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

Die pharmakologischen Wirkungen von Epinephrin werden ebenfalls in komplexer Weise durch Stimulation von Alpha- und Beta-Rezeptoren vermittelt: in Abhängigkeit von der Rezeptorverteilung in den Zielorganen sowie Dosis und Applikationsweise von Epinephrin können alpha- oder beta-adrenerge Effekte überwiegen.

Im niedrigen Dosisbereich (etwa 1–2 µg/Minute i. v. 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 sowie Anstieg des systolischen Blutdruckes. Gewöhnlich kommt es zu einer 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-adrenerg); dieser Effekt ist bei Bronchospasmen besonders ausgeprägt.

Bei mittleren Dosierungen kombinieren sich beta- und alpha-adrenerge Wirkungen. Mit einer 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 sowie metabolisch bedingter Koronardilatation ist zu rechnen.

Mit steigender Dosierung treten die alpha-adrenergen Effekte von Vasokonstriktion und Zunahme des peripheren Widerstandes mehr in den Vordergrund. Dadurch kann eine Gegenregulation ausgelöst werden, welche die zunächst tachykarde Herzfrequenz in bradikard übergehen lässt.

Hohe Dosen von Epinephrin (über 10 µg/Minute i. v. beim Erwachsenen) wirken kardial

stark stimulierend und in der Gefäßperipherie überwiegend alpha-adrenerg. Tachykardie, Arrhythmie, Zunahme des peripheren Widerstandes und Anstieg des Blutdruckes im großen und kleinen Kreislauf sind die Folge.

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 Sauerstoffverbrauches.

Therapeutisch sind folgende Wirkungen von Epinephrin von Bedeutung:

Im anaphylaktischen Schock Bronchospasmyse, durch Vasokonstriktion Rückgang von Mukosaödem, Tonisierung der Gefäße und Anhebung des Blutdruckes.

Bei Inhalation Vasokonstriktion und Schleimhautabschwellung.

Kinder und Jugendliche

In klinischen Prüfungen mit mehr als 870 Kindern zwischen 1 Monat und 15 Jahren konnte die Wirksamkeit von inhalativem Epinephrin nachgewiesen werden. Die Erfahrungen aus klinischen Studien bei Kindern bis 6 Monaten sind jedoch begrenzt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bioverfügbarkeit

Epinephrin wird über die Schleimhaut der unteren Atemwege gut resorbiert. Bei endobronchialer Applikation wird die Bioverfügbarkeit mit 60–100% angegeben.

Metabolismus

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.

Serumhalbwertszeit

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.

Bei der Anwendung von INFECTOKRUPP Inhal wird das Epinephrin von der Bronchi-

alschleimhaut zunächst rasch resorbiert, die Serumkonzentration bleibt jedoch niedriger als nach intravenöser Gabe und fällt langsamer wieder ab; die durch endobronchiale Anwendung erreichbaren Wirkungen halten daher länger an, erfordern jedoch 2–3-mal so hohe Wirkstoffmengen.

Kinder und Jugendliche

In einer randomisierten, placebokontrollierten Studie mit 19 asymptomatischen Kindern wurden die Epinephrinplasmaspiegel nach 3–20 Inhalationen mit Epinephrin oder Placebo bestimmt. Die Epinephrinspiegel stiegen im Mittel in der Epinephrin-Gruppe von 436 pg/ml auf 1.822 pg/ml, in der Placebo-Gruppe von 561 pg/ml auf 1.316 pg/ml. Die AUC in der Epinephrin-Gruppe war 2,3-mal größer, jedoch waren die Unterschiede zwischen den Gruppen nicht signifikant.

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

Benzoessäure
Citronensäure
Ethanol
Natriumedetat (Ph. Eur.)
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

INFECTOKRUPP Inhal ist empfindlich gegenüber Sauerstoff und Licht. INFECTOKRUPP Inhal kann mit physiologischer Kochsalzlösung gemischt werden. Bei Mischung mit anderen Lösungen können Inkompatibilitäten auftreten.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Flasche stets in der Faltschachtel aufbewahren, da INFECTOKRUPP Inhal lichtempfindlich ist.

Für die Aufbewahrung gibt es 2 Möglichkeiten:

- Im **Kühlschrank (2–8 °C)** aufbewahren (empfohlen)
 - dann gilt das aufgedruckte **Verfalldatum** (Dauer der Haltbarkeit: 18 Monate)
 - nach **Anbruch** (erstes Öffnen der Flasche) ist INFECTOKRUPP Inhal 8 Wochen bei Raumtemperatur (25 °C) haltbar
 - das Anbruchdatum ist in dem dafür vorgesehenen Feld auf der Faltschachtel zu notieren

b) Bei **Raumtemperatur (bis 25 °C)** aufbewahren (verkürzte Haltbarkeit!)

- dann ist das Arzneimittel noch **6 Monate** haltbar, höchstens jedoch bis zum aufgedruckten Verfalldatum
- das Datum der Entnahme aus dem Kühlschrank ist auf der Faltschachtel zu notieren
- unter diesen Lagerungsbedingungen ist die Flasche erst **unmittelbar vor der Anwendung** zu öffnen. Reste sind zu verworfen, eine Haltbarkeit nach Anbruch besteht nicht.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Epinephrin wird durch Sauerstoff abgebaut. Dieser Prozess wird durch Licht beschleunigt. Zum Schutz vor Sauerstoff ist INFECTOKRUPP Inhal in der ungeöffneten Flasche mit Schutzgas überlagert.

INFECTOKRUPP Inhal ist lichtgeschützt (in der Originalverpackung) entweder im Kühlschrank (2–8 °C) oder bei Raumtemperatur (25 °C) aufzubewahren. Zur Dauer der Haltbarkeit siehe 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißglasflasche mit Schraubverschluss, separate Dosierpumpe mit Tropfapplikator.

INFECTOKRUPP Inhal ist erhältlich in Packungen mit 1 Flasche zu 10 ml.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

INFECTOPHARM Arzneimittel
und Consilium GmbH
Von-Humboldt-Str. 1
64646 Heppenheim
Tel.: 062 52/95 70 00
Fax: 062 52/95 88 44
E-Mail: kontakt@infectopharm.com
Internet: www.infectopharm.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

52642.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

22.05.2003/12.09.2014

10. STAND DER INFORMATION

September 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig