1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ephedrin Sintetica 10 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 10 mg Ephedrinhydrochlorid.
1 Ampulle mit 5 ml Lösung enthält 50 mg Ephedrinhydrochlorid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Ephedrin Sintetica 10 mg/ml Injektionslösung enthält 2,37 mg (0,103 mmol) Natrium pro ml Injektionslösung (insgesamt 11,85 mg oder 0,515 mmol Natrium pro 5-ml-Ampulle).
(siehe Abschnitt 4.4)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.
Klare, farblose Flüssigkeit, frei von sichtbaren Partikeln.
Der pH-Wert der Lösung liegt im Bereich von 5,0–6,5.
Die Osmolalität der Lösung liegt im Bereich von 270-300 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung einer Hypotonie während einer Spinal- oder Periduralanästhesie oder einer Allgemeinanästhesie bei Erwachsenen und Jugendlichen über 12 Jahre.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Gabe von Ephedrin muss auf die niedrigste wirksame Dosis und den kürzestmöglichen Zeitraum beschränkt werden.

Erwachsene und Jugendliche

Langsame intravenöse Injektion von 5 mg (höchstens 10 mg) und kann bei Bedarf alle 3-4 Minuten wiederholt werden. Die Gesamtdosis über 24 Stunden darf 150 mg nicht überschreiten.

Kinder

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ephedrin bei Kindern im Alter von 0 bis einschließlich 12 Jahren ist nicht erwiesen.
Es liegen keine Daten vor.

Ältere Patienten

Wie für Erwachsene, beginnend mit 5-mg-Bolusinjektionen. Bei sehr alten Patienten kann eine erhöhte Dosis erforderlich sein.

Art der Anwendung

Ephedrin darf ausschließlich durch den Anästhesisten oder unter dessen Aufsicht als intravenöse Injektion verabreicht werden.

4.3 Gegenanzeigen

In folgenden Fällen ist Ephedrin nicht anzuwenden:

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- bei Übererregbarkeit, bei Phäochromozytom
- in Kombination mit Phenylpropanolamin, Phenylephrin, Pseudoephedrin, Methylphenidat (d. h. mit anderen indirekten Sympathomimetika).

Die Verabreichung von Ephedrin an Patienten, die derzeit mit nichtselektiven MAO-Hemmern behandelt werden oder innerhalb der letzten 2 Wochen damit behandelt wurden, ist kontraindiziert, da die Kombination schwere und potenziell tödliche Hypertonie verursachen kann.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Vorliegen der folgenden Erkrankungen ist Ephedrin nur unter besonderer Vorsicht anzuwenden:

- Diabetes mellitus,
- Hypertonie,
- Prostatahypertrophie,
- unkontrollierte Hyperthyreose,
- Engwinkelblockglaukom,
- chronische Angststörung oder sonstige psychische Störung.

Große Vorsicht ist auch notwendig bei Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung, wie ischämische Herzerkrankung, Arrhythmie oder Tachykardie, vaskuläre Verschlusserkrankungen einschließlich Arteriosklerose oder Aneurysmen.
Angina-Schmerzen können bei Patienten mit Angina pectoris ausgelöst werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion unterliegen einem erhöhten Toxizitätsrisiko und sind unter besonderer Vorsicht mit der geringsten wirksamen Dosis zu behandeln.

Bei älteren Patienten sollte die Dosis vorsichtig gewählt werden, wobei in der Regel am unteren Ende des Dosierungsbereichs begonnen werden sollte, um die größere Häufigkeit einer eingeschränkten Leber-, Nieren- oder Herzfunktion sowie von Begleiterkrankungen oder anderer medikamentöser Therapie zu berücksichtigen.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Bei Patienten mit Herzerkrankungen in der Vorgeschichte ist Ephedrin nur unter besonderer Vorsicht anzuwenden.

Sonstige Bestandteile
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro ml Injektionslösung, d.h., es ist nahezu „natriumfrei".

Auswirkungen bei Fehlgebrauch zu Dopingzwecken
Die Anwendung des Arzneimittels Ephedrin Sintetica 10 mg/ml Injektionslösung kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kontraindizierte Kombinationen
+ indirekte Sympathomimetika (Phenylpropanolamin, Pseudoephedrin, Phenylephrin, Methylphenidat): Risiko für Vasokonstriktion und/oder akute Episoden von Hypertonie.
+ nichtselektive MAO-Hemmer: Die Verabreichung von Ephedrin an Patienten, die derzeit mit nichtselektiven MAO-Hemmern behandelt werden oder innerhalb der letzten 2 Wochen damit behandelt wurden, ist kontraindiziert, da die Kombination schwere und potenziell tödliche Hypertonie verursachen kann.

Nicht empfohlene Kombinationen
+ Volatile halogenierte Anästhetika: Schwere ventrikuläre Arrhythmien (erhöhte Erregbarkeit des Herzens). Die neueren volatilen Wirkstoffe, z. B. Sevofluran und Desfluran, rufen allerdings weniger kardiale Nebenwirkungen hervor; die gleichzeitige Anwendung mit Ephedrin könnte daher in Betracht gezogen werden.
+ Trizyklische Antidepressiva (z. B. Imipramin): Paroxysmale Hypertonie mit Potenzial für Arrhythmien (Inhibition der Adrenalin- oder Noradrenalin-Aufnahme in sympathische Nervenfasern).
+ Noradrenerg-serotonerge Antidepressiva (Milnacipran, Venlafaxin): Paroxysmale Hypertonie mit Potenzial für Arrhythmien (Inhibition der Adrenalin- oder Noradrenalin-Aufnahme in sympathische Nervenfasern).
+ Guanethidin und verwandte Substanzen: Erheblicher Anstieg des Blutdrucks (Hyperreaktivität in Verbindung mit dem herabgesetzten sympathischen Tonus und/oder der Inhibition der Adrenalin- oder Noradrenalin-Aufnahme in sympathische Fasern). Wenn die gleichzeitige Anwendung unumgänglich ist, ist das Sympathomimetikum in herabgesetzter Dosis unter besonderer Vorsicht anzuwenden.
+ Sibutramin: Paroxysmale Hypertonie mit Potenzial für Arrhythmien (Inhibition der Adrenalin- oder Noradrenalin-Aufnahme in sympathische Nervenfasern).
+ Selektive MAO-A-Hemmer (Moclobemid,, Toloxaton): Risiko für Vasokonstriktion und/oder Episoden von Hypertonie.
+ Linezolid: Risiko für Vasokonstriktion und/oder Episoden von Hypertonie.
+ Ergotalkaloide: Risiko für Vasokonstriktion und/oder Episoden von Hypertonie

Kombinationen, die besondere Vorsichtsmaßnahmen erforderlich machen
+ Alpha- und beta-adrenerg blockierende Substanzen: Alpha-Blocker (z.B. Phenoltamin) verringern die vasopressorische Wirkung von Ephedrin. Beta-Blocker können die kardialen und bronchodilatatorischen Wirkungen von Ephedrin hemmen.
+Reserpin und Methyldopa verringern die vasopressorische Wirkung von Ephedrin.
+ Theophyllin und dessen Derivate (Aminophyllin): Die gleichzeitige Anwendung von Ephedrin und Theophyllin kann zu Schlaflosigkeit, Nervosität und gastrointestinalen Beschwerden führen.
+ Wirkstoffe, die den pH-Wert des Urins verändern: eine Alkalisierung, z. B. durch Acetazolamid oder Natriumhydrogencarbonat, hemmt die renale Ausscheidung von Ephedrin.
+ Kortikosteroide: Es wurde gezeigt, dass Ephedrin die Clearance von Dexamethason erhöht.
+ Antiepileptika: Erhöhte Plasmakonzentration von Phenytoin und möglicherweise von Phenobarbiton und Primidon.
+ Clonidin, Atropin: verstärken die pressorische Wirkung von Ephedrin.
+ Oxytocin und oxytocinartig wirkende Arzneimittel: Eine schwere postpartale Hypertonie wurde bei Patientinnen beschrieben, die sowohl einen Vasopressor (z. B. Methoxamin, Phenylephrin, Ephedrin) als auch ein oxytocinartig wirkendes Arzneimittel (z. B. Methylergonovin, Ergonovin) erhielten. Einige dieser Patientinnen erlitten einen Schlaganfall.
+ Herzglykoside: Ephedrin mit einem Herzglykosid, wie z. B. Digitalis, kann das Potenzial von Arrhythmien erhöhen.
+ Aminophyllin oder andere Xanthine, diuretische Therapie: Die gleichzeitige Verabreichung kann zu einer Hypokaliämie führen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Ephedrin bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien zeigten eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).
Die Anwendung von Ephedrin während der Schwangerschaft ist zu vermeiden, da Ephedrin die Plazentaschranke passiert und dies mit einer Zunahme der fetalen Herzfrequenz sowie der Variabilität der Herzschlagintervalle in Verbindung gebracht worden ist.

Stillzeit
Es liegen keine spezifischen Daten hierzu vor, doch geht man davon aus, dass Ephedrin die Plazentaschranke passiert und auch in die Muttermilch übertritt. Nach der Gabe von Ephedrin sollte das Stillen für zwei Tage unterbrochen werden. Bei gestillten Säuglingen sind Reizbarkeit und Störungen des Schlafmusters beobachtet worden.

Fertilität
Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf die Fertilität vor (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Häufigkeit Organsystem	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt[1]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						Veränderungen der primären Hämostase
Erkrankungen des Immunsystems						Überempfindlichkeit
Psychiatrische Erkrankungen				Angstzustände		Verwirrtheit, Depression
Erkrankungen des Nervensystems		Schlaflosigkeit, Nervosität	Zittern, Schwitzen, Migräne			Reizbarkeit
Augenerkrankungen	Episoden von Winkelblock-glaukom bei anatomisch prädisponierten Patienten					
Herzerkrankungen			Tachykardie, Palpitationen	Herzrhythmusstörungen, Hypertonie, präkordiale Schmerzen		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			Übelkeit, Erbrechen			
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						Muskelschwäche
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Akuter Harnverhalt			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes						Hautausschlag

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: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung
Symptome
Im Fall einer Überdosierung sind folgende Symptome beobachtet worden: Migräne, Übelkeit, Erbrechen, Hypertonie, Tachykardie, Fieber, paranoide Psychose, Halluzinationen, ventrikuläre und supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen, Atemdepression, Krampfanfälle und Koma.
Die letale Dosis beträgt beim Menschen etwa 2 g; dies entspricht einer Blutkonzentration von etwa 3,5–20 mg/l.

(1) Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Behandlung
Zur Behandlung der Überdosierung und Beherrschung der Stimulation des zentralen Nervensystems sowie der Krampfanfälle kann Diazepam in Dosen von 0,1 bis 0,2 mg/kg pro Injektion verabreicht werden. Die Dosis von 10 bis 20 mg kann in einer einzigen langsamen intravenösen Injektion gegeben werden.
Zur Behandlung von Erregbarkeit, Halluzinationen und Hypertonie sollte Chlorpromazin verabreicht werden.
Zur Behandlung von schwerer Hypertonie kann Phentolamin oder ein anderer Alpha-Blocker verabreicht werden.
Zur Behandlung von Hypertonie oder schwerer Tachyarrhythmie kann ein Betablocker, z. B. Propranolol, von Nutzen sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Adrenerge und dopaminerge Mittel.
ATC-Code: C01CA26

Ephedrin ist ein sympathomimetisches Amin, das zum einen direkt an Alpha- und Betarezeptoren wirkt und zum anderen über die verstärkte Ausschüttung von Noradrenalin an sympathischen Nervenendigungen eine indirekte Wirkung ausübt. Wie alle Sympathomimetika stimuliert Ephedrin das zentrale Nervensystem, das kardiovaskuläre System, das Atmungssystem und die Sphinktere des Verdauungs- und Harntrakts. Ephedrin kann einen Anstieg des Blutzuckerspiegels verursachen.
Nach intravenöser Injektion einer Dosis zwischen 10 und 25 mg halten die kardialen Wirkungen für 1 Stunde an.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Ephedrin wird nach oraler, intramuskulärer oder subkutaner Gabe rasch und vollständig resorbiert.
Ephedrinhydrochlorid zirkuliert frei im Plasma.

Verteilung
Es liegen keine spezifischen Daten hierzu vor, doch geht man davon aus, dass Ephedrin die Plazentaschranke passiert und auch in die Muttermilch übertritt.
Nach der Injektion wird Ephedrin rasch im Körper verteilt und akkumuliert in Leber, Nieren, Lunge, Milz und Gehirn. Diese Akkumulation führt zu hohen Verteilungsvolumina von 122-320 Litern.

Biotransformation
Ein geringer Anteil des Ephedrins wird langsam in der Leber durch oxidative Desaminierung, Demethylierung, aromatische Hydroxylierung und Konjugation abgebaut. Als Metaboliten wurden p-Hydroxyephedrin, p-Hydroxynorephedrin, Norephedrin und Konjugate dieser Substanzen identifiziert.

Elimination
Die Exkretion ist vom pH-Wert des Urins abhängig:
73–99 % (Mittel: 88 %) bei saurem Urin,
22–35 % (Mittel: 27 %) bei alkalischem Urin.
Nach oraler oder parenteraler Gabe von Ephedrin werden 77 % der Dosis unverändert im Urin ausgeschieden.
Die Plasmahalbwertszeit ist vom pH-Wert des Urins abhängig. Sie beträgt bei saurem Urin (pH-Wert = 5) 3 Stunden, bei alkalischem Urin (pH-Wert = 6,3) rund 6 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden keine Studien zur Fertilität gemäß aktuellen Standards durchgeführt. Jedoch wurden antiöstrogene Effekte von Ephedrin bei unreifen Ratten festgestellt, denen Ephedrin in einer Dosis von 5 mg/kg oral verabreicht worden war; dies weist auf ein Potenzial für Auswirkungen auf die weibliche Fertilität hin.
Tierexperimentelle Studien zur Teratogenität ergaben, dass Ephedrin kardiovaskuläre Schäden, verringerte Fertilität, Fruchtverlust und mediane Bauchwanddefekte hervorrufen kann.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Natriumhydroxid (4 %) (zur pH-Wert-Einstellung)
Salzsäure 3,6 % (zur pH-Wert-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Verträglichkeitsstudien durchgeführt wurden, darf das Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.
Nach dem Öffnen muss das Präparat sofort angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht im Einfrieren.
Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5-ml-One-Point-Cut-Ampulle aus klarem, farblosem Typ-I-Glas.
Karton mit 10 Ampullen zu je 5 ml Lösung.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hinweise zum Gebrauch:
Die Ampullen sind nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.
Ampulle nach Gebrauch verwerfen. NICHT WIEDERVERWENDEN.
Der Inhalt einer ungeöffneten und unbeschädigten Ampulle ist steril; die Ampulle darf erst unmittelbar vor dem Gebrauch geöffnet werden.
Das Präparat ist vor der Verabreichung einer Sichtprüfung auf Partikel und Verfärbungen zu unterziehen. Nur klare, farblose Lösung ohne Schwebstoffe oder Ausfällungen darf verwendet werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sintetica GmbH
Albersloher Weg 11
48155 Münster
Deutschland
Tel.: 0049 (0)251 / 915965-0
Fax: 0049 (0)251 / 915965-29
E-Mail: kontakt@sintetica.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

2203989.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

17.12.2021

10. STAND DER INFORMATION

17.12.2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig