



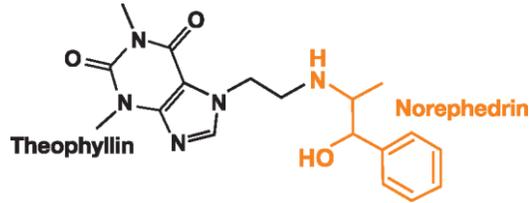
AKRINOR®

Zur Therapie der Hypotonie

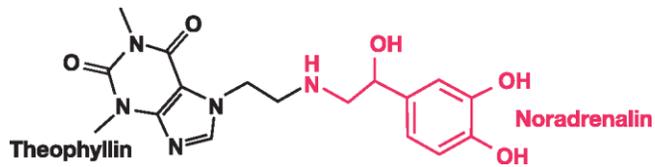


Akrinor[®] zur Therapie der Hypotonie

Cafedrin



Theodrenalin



Cafedrin/Theodrenalin
im Verhältnis

20:1

Akrinor[®]



Anwendung^{1,2}

- Anästhesie
- Notfallmedizin

In Deutschland seit
1963
verbreitet¹



Made in Germany

- Eigenproduktion in Ulm
- Sicherheitsbestand für stabile Warenversorgung

1. Bein, B. et al, Front Pharmacol. 2017 Feb 21;8:68
2. Fachinformation Akrinor[®], Stand August 2019

Akrinor® Bolus-Injektion

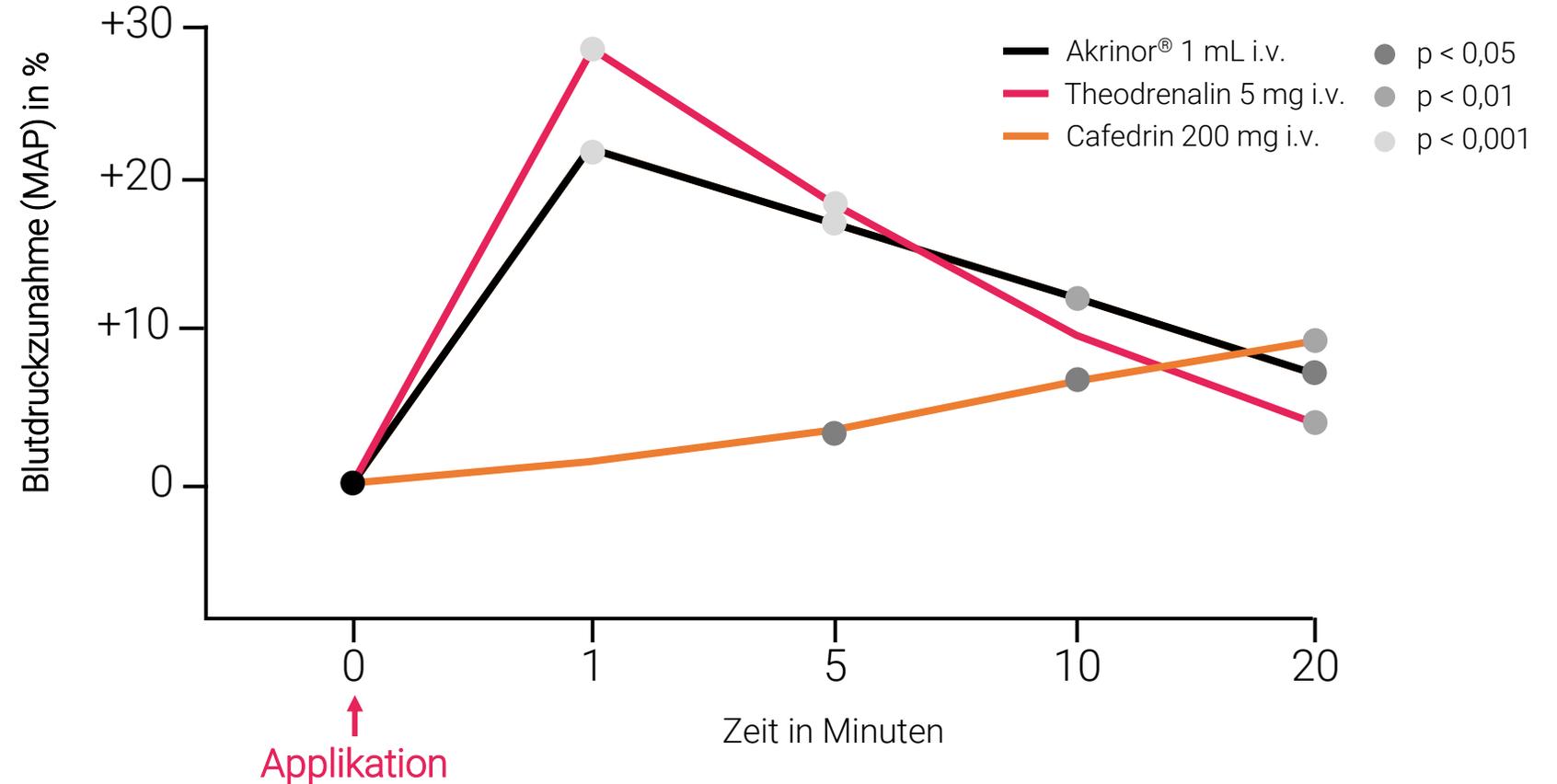
Zuverlässiger Blutdruckanstieg ¹

Mit wenigen Arbeitsschritten
den Kreislauf anhaltend
stabilisieren

- **Theodrenalin**
Schneller Blutdruckanstieg ^{1,2}
- **Cafedrin**
Anhaltende Wirkung ^{1,2}

1. Fachinformation Akrinor®, Stand: 8/19
2. Sternitzke N et al. Herz Kreislauf 1984;8:401-412

Wirkung der Einzelsubstanzen im Vergleich zu ihrer Wirkung in Kombination

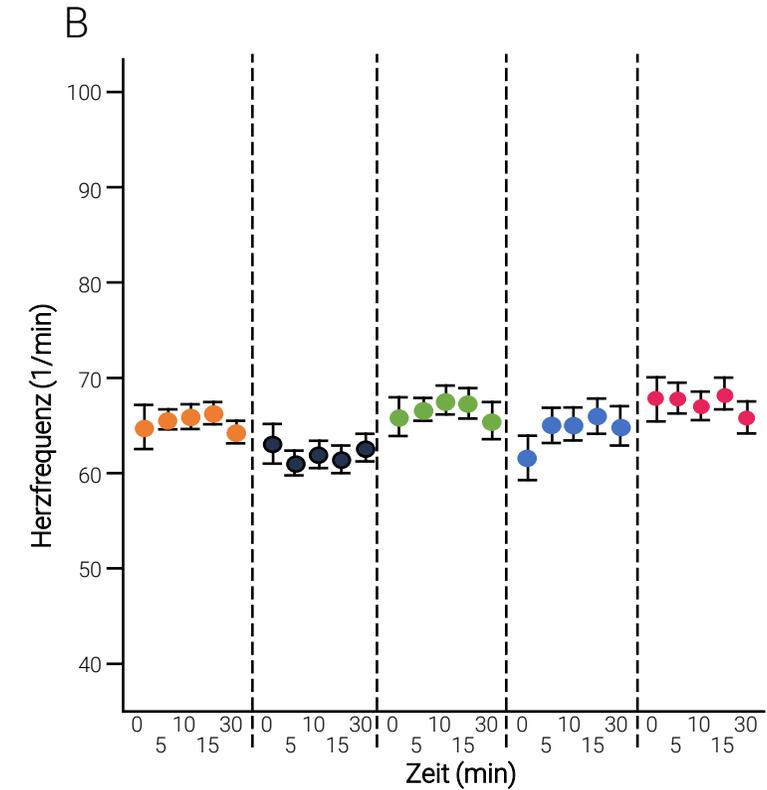
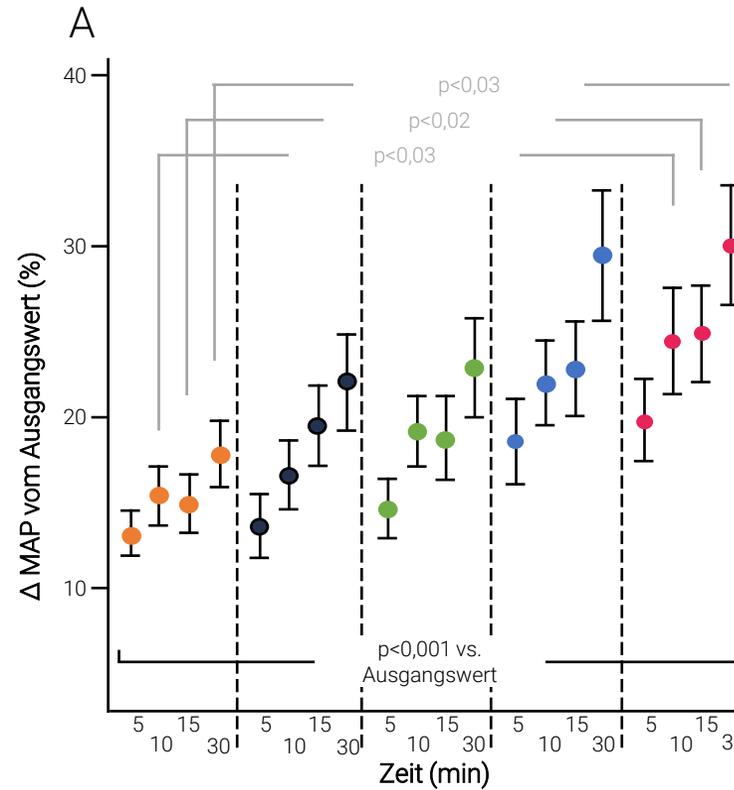


Blutdruckanstieg in Prozent zum Ausgangswert nach 2; MAP, mittlerer arterieller Blutdruck

Akrinor® Dosisabhängiger Blutdruckanstieg

Ohne wesentlichen Einfluss
auf die Herzfrequenz ¹

- Günstig für die myokardiale O₂-Versorgung



Mittlere Dosis bezogen auf Cafedrin (mg/kg KG):	0,31	0,48	0,59	0,73	1,25
Dosisgrenzen bezogen auf Cafedrin (mg/kg KG):	≤0,42	0,43-0,53	0,54-0,65	0,66-0,87	0,88-4,10
Σn=297	n=54	n=60	n=67	n=51	n=65

Wirksamkeitsnachweis und Dosis-Wirkungsbeziehungen von Akrinor® bei Patienten unter Allgemein- und Regionalanästhesie* A. R. Heller et al., Anästh Intensivmed 2008;49:308-317

Dosis-Wirkungsabhängigkeit ¹: A) Verlauf der Änderung von MAP, mittlerer Ausgangswert war in den Dosisgruppen vergleichbar (MAP=62 mmHg). Die zweite Gabe Akrinor® erfolgte im Mittel 27 Minuten nach der ersten Gabe und B) HF nach Gabe von Akrinor® in Dosisgruppen; MAP, mittlerer arterieller Blutdruck; HF, Herzfrequenz; KG, Körpergewicht

1. Heller et al., Anästh Intensivmed 2008;49:308-317

Akrinor® Wirksamkeit

Faktoren, die die Wirksamkeit beeinflussen

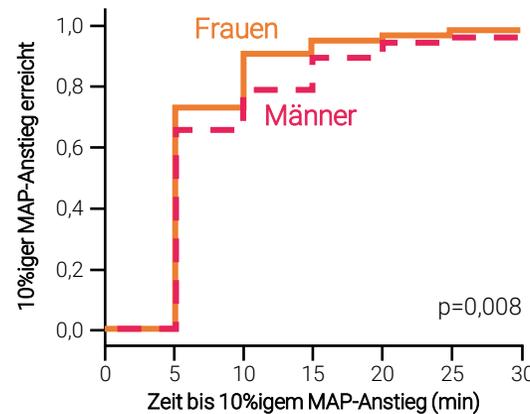
- Geschlecht ¹
- Betablocker ¹
- Herzinsuffizienz ¹

Akrinor® zur Therapie der Hypotonie



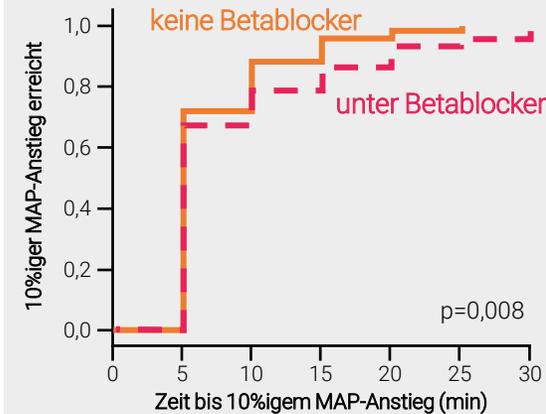
Höhere Wirksamkeit bei Frauen ¹

- Dies könnte unter anderem mit einem höheren intravasalen Volumen bei Frauen in Zusammenhang stehen



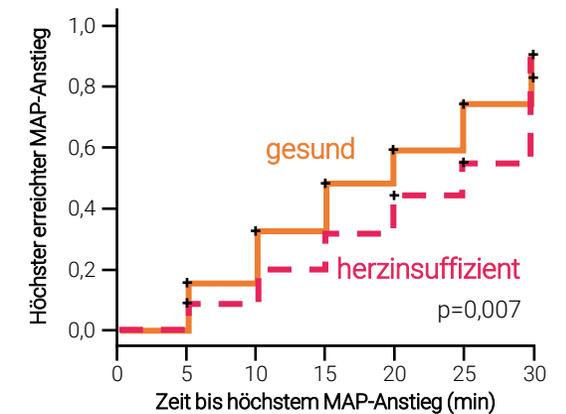
Betablocker schwächen den Effekt ab ¹

- Die beobachtete Abhängigkeit lässt sich durch die überwiegend β -mimetische Wirkung von Akrinor® erklären



Herzinsuffizienz schwächt den Effekt ab ¹

- Bei Patienten mit Herzinsuffizienz wird der maximale Blutdruckanstieg später erreicht
- Patienten mit Herzinsuffizienz benötigen eine höhere Dosis Akrinor®



Cafedrine/theodrenaline in anaesthesia: influencing factors in restoring arterial blood pressure
A R Heller, J Heger, M Gama de Abreu, MP Müller Anaesthesist. 2015 Mar;64(3):190-6

1. Heller et al., Anaesthesist. 2015 Mar;64(3):190-6.

Akrinor® Verbesserung der Hämodynamik

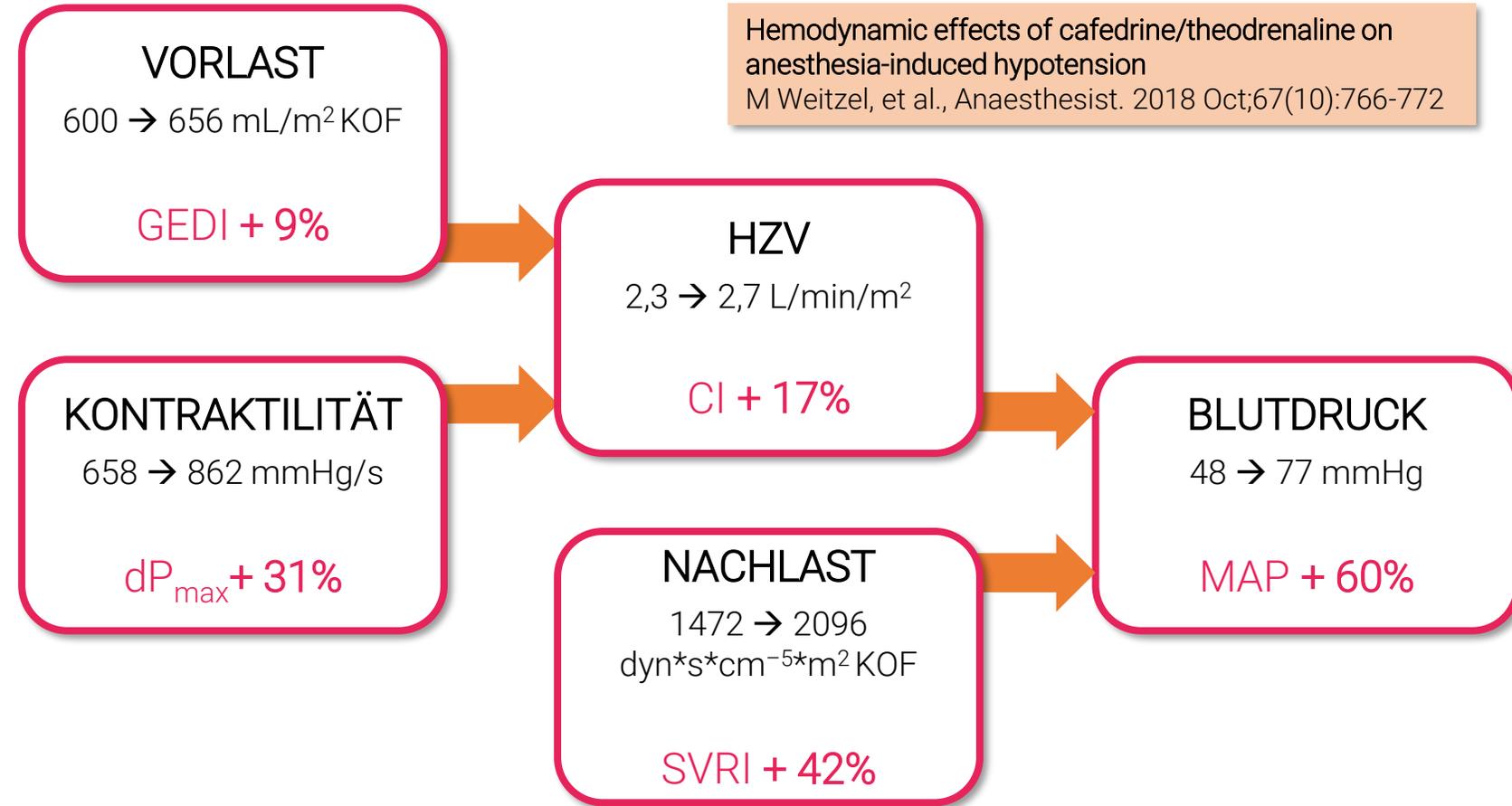
Inopressor 1,2

- Zunahme der Herzkraft
- Moderate Erhöhung des Gefäßtonus

Dem intraoperativen Blutdruckabfall liegen in der Regel eine Gefäßerweiterung und ein reduziertes Herzzeitvolumen zugrunde. Um der Ursache des Blutdruckabfalls entgegenzuwirken, sollte die Therapie somit einen balancierten Effekt Herz und Gefäße aufweisen³

Hämodynamik-Update:
Weitere Informationen finden Sie in der Vortragsvorlage 'Akrinor®, Der Wirkmechanismus von Cafedrin/Theodrenaline'

1. Bein B et al., Front Pharmacol. 2017 Feb 21;8:68
2. Weitzel M et al. Der Anaesthesist 2018;67;766-772
3. Eberhart, LHJ & Bein, B., AINS, 2017 Jan;52(1):45-54

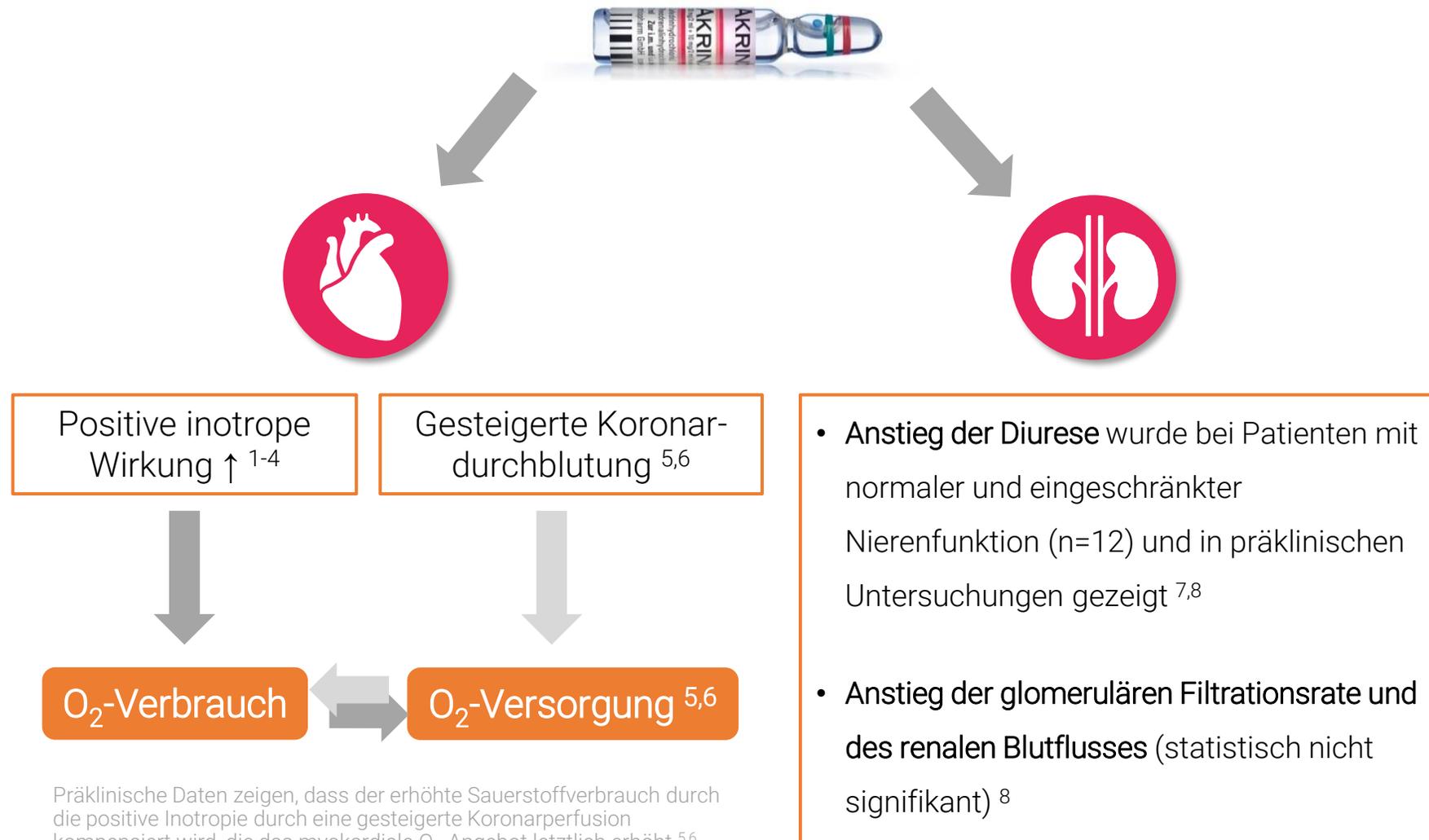


Hämodynamisches Wirkspektrum von Akrinor® mod. nach 2; Angegeben sind Mittelwerte und prozentualer Anstieg der angegebenen Parameter zum Zeitpunkt 10 Minuten nach Akrinor-Gabe (60 mg Cafedrin); MAP, mittlerer arterieller Blutdruck; CI, Herzindex; GEDI, globaler enddiastolischer Volumenindex; dP_{max}, maximale aortale Druckanstiegsgeschwindigkeit; SVRI, systemischer vaskulärer Widerstandsindex; GEF, globale Ejektionsfraktion

Akrinor® Dualer Wirkansatz

- Wirkprofil günstig für eine adäquate Organperfusion und somit für das Patienten-Outcome
- Herz: Hinweis auf gute kardiale O₂-Bilanz ^{5,6}
- Niere: Studiendaten deuten auf günstigen Effekt auf die Niere hin ^{7,8}

1. Fachinformation Akrinor®, Stand: 8/19
2. Sternitzke N et al. Herz Kreislauf 1984;8:401-412
3. Weitzel M et al. Der Anaesthesist 2018;67:766-772
4. Bein B, et al.. Front Pharmacol. 2017 Feb 21;8:68
5. Hahn N, et al. Herz Kreislauf 1985;9:462-64 (präklinische Daten)
6. Schlepper M und Witzleb E. 1962; 12:841-843 (präklinische Daten)
7. Sakai, K, Arzneimittelforschung 1972 22:698-701
8. Bihler, K Anaesthesist 1972, 21, 428-436



Akrinor® Therapie im Vergleich

Vorteile Akrinor®

- Balancierte Wirkung auf Herz und Gefäße ohne wesentlichen Einfluss auf die Herzfrequenz ¹

„Wenn Sie Ihr Blumenbeet wässern wollen, dann muss ausreichend Fluss aus dem Wasserhahn kommen – aber es muss auch ein ordentlicher Druck auf der Leitung sein, damit mit dem Wasserstrahl auch die entfernteren Stellen des Beets erreicht werden“

(Zusammenfassung des Satelliten-Symposiums HAI 2019 & SAT 2019, Referat Prof. Leopold Eberhart (Marburg), ratiopharm GmbH)

1. Bein, B. et al, Front Pharmacol. 2017 Feb 21;8:68
2. Eberhart, LHJ & Bein, B., AINS, 2017 Jan;52(1):45-54

Wirksamkeit und hämodynamische Effekte

Präparat	RR	HF	HZV	SVR
Cafedrin/ Theodrenalin				
Ephedrin				
Noradrenalin				
Phenylephrin				

Mod. nach 2

RR, Blutdruck; HF, Herzfrequenz; HZV, Herzzeitvolumen; SVR, System-vaskulärer Widerstand

Akrinor® Sicherheit im Vergleich

Gute Verträglichkeit
basierend auf circa 50-100
Millionen Anwendungen ¹

*Gerade die kontinuierliche
Verabreichung von Noradrenalin ist
nicht ungefährlich: Je höher die
Substanz konzentriert ist, desto höher
ist das Risiko für Komplikationen bei
unsachgemäßem Umgang.*

*Es reicht, eine Spritzenpumpe
anzuheben, um Blutdruckspitzen zu
induzieren.*

(Zusammenfassung des Satelliten-Symposiums
HAI 2019 & SAT 2019, Referat Prof. Leopold Eberhart
(Marburg), ratiopharm GmbH)

1. Bein, B. et al, Front Pharmacol. 2017 Feb 21;8:68
2. Fachinformation Akrinor®, Stand: 8/19
3. Fachinformation Sinora,, Stand 11/2020

Akrinor®: Sicherheit erhöhen

Präparat

Akrinor®

- Bolusinjektion: Einfache Handhabung ²
- Duales Wirkprinzip zur Sicherstellung der Organperfusion ²
- Relativ große therapeutische Breite ²

Noradrenalin

- Hohes Nebenwirkungspotential bei unsachgemäßem Umgang ³
- Starker Vasokonstriktor: Reflexbradykardie und Abnahme des Herzzeitvolumens möglich ³
- Hoch potentes Katecholamin mit enger therapeutischer Breite ³

Akrinor® Therapie im Vergleich

Akrinor® vs Ephedrin

HYPOTENS-Studie

Primäre Studienziele: Präzision und Schnelligkeit des Blutdruckanstiegs auf einen vorab individuell festgelegten Mindest-Zielblutdruck, ohne relevanten Anstieg der Herzfrequenz unter Routinebedingungen ¹



Hämodynamik-Update:
Weitere Informationen finden Sie in der Vortragsvorlage zur HYPOTENS-Studie Kohorte A

1. Eberhart L., et al., Anaesthesist. 2021 Apr;70(4):298-307

Patienten ≥50 Jahre mit Komorbiditäten unter Allgemeinanästhesie



Stabilisierung des Blutdrucks wurde mit beiden Substanzen erzielt. Post-hoc-Analysen zeigen, dass unter Akrinor® **höhere Blutdruckwerte** erreicht wurden ¹



Vergleichbare Tachykardie-Inzidenz in beiden Gruppen (5%). Post-hoc-Analysen zeigen, dass unter Akrinor® die **Herzfrequenz weitgehend unverändert** blieb. Unter Ephedrin stieg die Herzfrequenz dosisabhängig an ¹



Sekundäre Analysen zeigen, dass im Akrinor®-Arm **weniger zusätzliche kreislaufstabilisierende Maßnahmen*** erforderlich waren, was einen möglichen Grund für die beobachtete **höhere Anwenderzufriedenheit**** darstellt ¹

- Post-hoc-Ergebnisse und die Ergebnisse sekundärer Endpunkte deuten darauf hin, dass **Akrinor® unter Routinebedingungen eine zielorientiertere und einfachere zu steuernde Kreislaufstabilisierung ermöglicht** ¹

Treatment of intraoperative hypotension with cafedrine/theodrenaline versus ephedrine: A prospective, national, multicenter, non-interventional study - the HYPOTENS trial
L Eberhart, et al., Anaesthesist 2021 Apr;70(4):298-307

*Zusätzliche kreislaufstabilisierende Interventionen: Darunter fallen z.B. Noradrenalin-Gabe, Volumengabe, Lagerungsanpassung etc.

**Therapie-Zufriedenheit hinsichtlich Schnelligkeit und Präzision der Therapie

Akrinor® Therapie im Vergleich

Akrinor® vs Ephedrin

HYPOTENS-Studie

Primäre Studienziele: Präzision und Schnelligkeit des Blutdruckanstiegs auf einen vorab individuell festgelegten Mindest-Zielblutdruck, ohne relevanten Anstieg der Herzfrequenz unter Routinebedingungen ¹

1. Kranke P. et al., Eur J Anaesthesiol. 2021 Feb 19.

Patientinnen mit Kaiserschnittentbindung unter Spinalanästhesie



Mit beiden Substanzen wurde der Blutdruck stabilisiert, wenngleich post-hoc Analysen zeigen, dass unter Akrinor® **höhere Blutdruckwerte** erreicht wurden, bei gleichzeitig **weniger zusätzlich verabreichten Boli** ¹



Die Inzidenz neu auftretender Tachykardien war im Akrinor®-Arm um 20% niedriger als unter Ephedrin ¹



Die im Rahmen der sekundären Analyse erhobenen **neonatalen Outcome-Parameter** Basendefizit und Laktatwerte waren im Akrinor®-Arm **vorteilhafter** ¹



Unter Akrinor® war die **Anwenderzufriedenheit höher***, wie sekundäre Analysen zeigen ¹

- **Akrinor® ermöglicht bei Patientinnen mit Kaiserschnittentbindung eine einfache und zielorientierte Blutdruckkontrolle** ¹
- **Gute neonatale Outcome-Parameter unter Akrinor®** ¹

Treatment of spinal anaesthesia-induced hypotension with cafedrine/theodrenaline (Akrinor®) versus ephedrine during caesarean section: Results from HYPOTENS, a national, multi-centre, prospective, non-interventional study
P Kranke, et al., Eur J Anaesthesiol. 2021 Feb 19. Online ahead of print

*Therapie-Zufriedenheit hinsichtlich Schnelligkeit und Präzision der Therapie

Akrinor® Ein Inopressor - Zusammenfassung



Made in
Germany

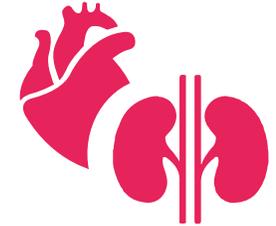
1. Bein, B. et al, Front Pharmacol. 2017 Feb 21;8:68
2. Fachinformation Akrinor®, Stand August 2019
3. Heller et al., Anästh Intensivmed 2008;49:308-317



Schneller Blutdruckanstieg
und anhaltende Wirkung^{1,2}



Blutdruckanstieg^{1,2}
ohne wesentlicher Einfluss auf die
Herzfrequenz^{2,3}



Wirkprofil ist günstig
für die
Organdurchblutung^{1,2}

Akrinor®



Weitere Informationen
unter www.akrinor.de



Gute
Verträglichkeit^{1,2}

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

Wirkstoff: Cafedrin-HCl/Theodrenalin-HCl. **Zusammensetzung:** Jede Amp. mit 2 ml Injektionslg. enth.: 200 mg Cafedrinhydrochlorid, 10 mg Theodrenalinhydrochlorid. **Sonst. Bestandt.:** Natriummetabisulfit (Ph. Eur.) max. 0,4 mg (entspr. max. 0,27 mg SO₂), Ethanol 96 %, Glycerol 85 %, Natriumacetat-Trihydrat, Essigsäure 99 %, Wasser für Injektionszwecke. Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung), Essigsäure (zur pH-Wert-Einstellung). **Anwendungsgebiete:** Therapie anästhesiebedingter klinisch relevanter Blutdruckabfälle bei Erw., Therapie klinisch relevanter Hypotonien in der Notfallmedizin bei Erw. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gg. Cafedrinhydrochlorid, Theodrenalinhydrochlorid, Natriummetabisulfit od. einen d. sonst. Bestandt., Hypertonie, Mitralstenose, Engwinkelglaukom, Hyperthyreose, Phäochromozytom, Prostataadenom mit Restharnbildung, Bronchialasthmatiker mit Sulfitüberempfindlichkeit. **Warnhinw.:** AM enth. 12 Vol.-% Alkohol, Natriummetabisulfit (Ph. Eur.) max. 0,4 mg (entspr. max. 0,27 mg SO₂) u. weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Ampulle. **Schwangerschaft/Stillzeit:** Akrinor darf nicht währ. der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderl. Bei Anwendung in der Stillzeit ist Vorsicht geboten. **Nebenwirkungen:** Herzklopfen, bes. bei schweren Herzgefäßerkrank. sind pektanginöse Beschwerden bzw. deren Verstärkung u. ventrikuläre Rhythmusstör. mögl. Tachykardie u. Hypertonie. Bes. Hinw.: Natriummetabisulfit kann selten schwere Überempfindlichkeitsreakt. hervorrufen (insb. bei Bronchialasthmatikern), die sich als Erbrechen, Durchfall, Bronchospasmen, keuchende Atmung, akuter Asthmaanfall, Bewusstseinsstör. od. Schock äußern können. Verkehrshinweis! **Wechselwirkungen:** Beta-Blocker, DL-Norephedrin u. Ephedrin, Halothan. Währ. u. bis zu 2 Wo. nach Einn. v. MAO-Hemm. soll Akrinor nicht angew. werden. Natriumdisulfit ist eine sehr reakt.-fähige Verbindung. Es muss damit gerechnet werden, dass m. Akrinor zus. verabreichtes Thiamin (Vit. B1) abgebaut wird. **Dosierung:** Die i.v. Gabe 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. Max. TD beträgt 3 Amp. Injektionslösung kann i.m. und i.v. angewendet werden. **Status:** Verschreibungspflichtig. **Stand:** 8/19. ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm

