

Ethanol 96% (V/V) Infusionskonzentrat 50 ml
Arzneimittelfachinformation
Spezialherstellung

Dieses Produkt wird von der Spital-Pharmazie Basel für spezielle Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten hergestellt.

Zusammensetzung

Wirkstoffe:

Ethanol 96% (V/V)

Hilfsstoffe:

keine

Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit

Infusionskonzentrat; 50 ml enthalten:
37.9 g reinen Ethanol

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Antidot bei Methanol- und Ethylenglykolvergiftungen (falls Fomepizol nicht eingesetzt werden kann).
Verabreichung indiziert bei:

Ethylenglykol [1]

- Einnahme unklarer Mengen >0.1 ml/kg KG
- Ethylenglykol-Blutspiegel >0.2 g/l
- Klinischer Verdacht auf Ethylenglykol-Ingestion und zwei der folgenden Kriterien: Osmotische Lücke > 10 mosm/l, art. pH<7.3, HCO₃<20 mmol/l, Oxalatkristalle

Methanol [7]

- Verdacht auf Methanolintoxikation, wenn nicht sicher ist, dass die Einnahmemenge unter 0.1 ml/kg KG liegt (unbedenkliche Dosis per os beim Erwachsenen bis zu 0.1 g/kg KG, was 1.3 ml/kg KG entspricht; ab 4-10 mL ist eine Erblindung möglich)
- Metabolische Azidose und Methanolintoxikationsverdacht

Dosierung/Anwendung

Ethylenglykolvergiftung:

Die Initialdosis beträgt 0.75 g/kg KG Ethanol, was 10 mL/kg einer 10%igen Ethanol-Lösung oder 20 mL/kg einer 5%igen Ethanol-Lösung entspricht. Diese wird über 30 Minuten langsam intravenös verabreicht. Ziel ist ein Blutalkoholspiegel von 1-1.5 g/l (entspricht 1.0-1.5‰). [1]

Die Erhaltungsdosis i.v. beträgt 65-130 mg/kg/h. Bei Patienten mit induziertem Metabolismus (z.B. bei chron. Alkoholismus oder unter Medikamenteneinnahme) oder unter Hämodialyse muss die Erhaltungsdosis jedoch angepasst werden. [1]

Tabelle 1: Erhaltungsdosis von Ethanol bei Ethylenglykol-Vergiftung in [mL/kg/h] [1]

Ethanol	Normalpersonen	Enzyminduktion	Unter Hämodialyse
10 %	0.85-1.70	1.25-2.00	3.20-4.50
5 %	1.70-3.50	2.50-4.00	6.40-9.00

Da die Metabolisierung der Patienten variieren können, sollten die Blutalkoholspiegel in regelmässigen Abständen (alle 1-2 Stunden) überprüft werden.

Eine Hämodialyse als zusätzliche Therapie einer Ethylenglykol-Vergiftung ist ab einem Serum pH-Wert von <7.2 und bei Anzeichen von Nieren- oder Endorganschädigung, sowie einem Ethylenglykol-Blutspiegel von >0.5 g/l angezeigt. [1]

Die Infusionsrate wird durch die Eliminationsrate des Ethanols bestimmt. Die Maximaldosis von 400 ml/h einer 5%igen Ethanol-Lösung oder 200 ml/h einer 10%igen Ethanol-Lösung sollte aber nicht überschritten werden. Die langsame Infusion dient zur Vermeidung einer Alkohol-Intoxikation, Schwindel, Fieber, Desorientierung, Sedierung, lokalen Schmerzen und einer Venenirritation.

Das Therapieziel ist erreicht, wenn Ethylenglykol und seine Metabolite nicht mehr detektierbar sind.

Methanolvergiftung:

Die Initialdosis beträgt 8 ml/kg einer 10%igen Ethanol-Lösung, 15 ml/kg einer 5%igen Ethanol-Lösung, die über einen Zeitraum von 30 Minuten intravenös appliziert werden soll, um einen Blutalkoholspiegel von 1.0-1.5 ‰ zu erreichen.

Die Erhaltungsdosis i.v. beträgt 80-150 mg/kg/h, die je nach Patient anzupassen ist.

Bei gleichzeitiger Hämodialyse muss die Infusionsrate entsprechend erhöht werden, um weiterhin eine Blutalkohol-Konzentration von 1.0-1.5‰ aufrecht zu erhalten.

Tabelle 2: Erhaltungsdosis von Ethanol bei Methanol-Vergiftung in [mL/kg/h] [2]

Ethanol	Normalpersonen	Chronische Alkoholiker	Unter Hämodialyse
10%	0.8-1.3	1.5	2.5-3.5
5 %	1.6-2.6	3.0	5-7

Bei einer Methanolvergiftung sollte die Ethanol-Therapie fortgesetzt werden, bis die Blut-Methanol-Konzentration kleiner 0.1 g/l ist und bis sich die Methanol-induzierte Azidose (pH, Blutgase), der klinische Befund (ZNS), die Elektrolytabnormalitäten (Bikarbonat), die Serum-Amylase und die osmolare Lücke wieder normalisiert haben.

Basierend auf der Pharmakokinetik von Methanol, bedeutet dies eine Therapie von etwa 5 Tagen (ohne zusätzliche Hämodialyse)

Die maximalen Infusionsraten an Ethanol entsprechen denen der Ethylenglykol-Vergiftung. Auch der Blutalkoholspiegel sollte regelmässig überprüft werden.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Infusion.

Das Infusionskonzentrat darf nur verdünnt injiziert werden. Zum Verdünnen kann Glucose 5%, Glucose 10% oder NaCl 0,9% verwendet werden. Das Infusionskonzentrat darf nicht mit Ringer-, Ringerlactat- oder Natriumlactat-Lösung verdünnt werden. Zur Infusion soll ein zentraler Venenkatheter verwendet werden.

Ethanol 96% (V/V) Infusionskonzentrat 50 ml**Arzneimittelfachinformation****Kontraindikationen**

Epilepsie, Harnwegsinfektionen, Schockzustände, Schädel-Hirn-Traumata, Alkoholismus
Ethanol in Glucose sollte nicht bei Patienten in diabetischem Koma angewendet werden
Alkoholentzugstherapie mit Disulfiram
Pankreatitis
Metabolische Azidosen
Schwangerschaft und Stillzeit
Säuglinge und Kleinkinder

**Warnhinweise und
Vorsichtsmassnahmen****Das Infusionskonzentrat nur verdünnt anwenden!***Relative Kontraindikationen*

- Eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion
- Diabetes mellitus
- Hyperurikämie und Gicht
- Schock
- Schädeloperation
- Postpartum Hämorrhagie

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

- Extravasation vermeiden bzw. auf strenge intravenöse Anwendung achten
- regelmässige Kontrolle der Blut-Ethanol-Konzentration, da die therapeutische Breite sehr klein ist
- regelmässige Kontrolle der Serum-Elektrolyte und entsprechende Behandlung von Anomalitäten
- regelmässige Blutglukose-Kontrolle
- bei eventuell auftretender Hypoglykämie ist zu empfehlen, Alkohol zusammen mit Glukose-Lösungen zu verabreichen
- Nach Alkohol in grösseren Mengen werden gesteigerte Serum-Amylase-Werte beobachtet
- Alkohol kann die Plasma-Cortisol-Konzentration steigern, die γ -GT sowie die Harnsäure im Serum erhöhen
- Nach Gabe von Ethanol kann die Laktat-Serum-Konzentration ansteigen. Bei einer bereits bestehenden Laktatazidose ist die Gabe von Ethanol nicht zu empfehlen.
- Dieses Arzneimittel enthält 96% Vol Ethanol. Bei Beachtung der empfohlenen Dosierung werden bei jeder Einnahme maximal bis zu 790 mg/kg Ethanol zugeführt. [3]
- Die Wirkung anderer Arzneimittel kann beeinträchtigt oder verstärkt werden. [3]
- leicht entzündlich

Interaktionen

Ethanol führt zu Wirkungsverstärkung von zentralwirkenden Pharmaka wie Hypnotika, Sedativa, Narkotika, Antihistaminika, Analgetika, Antiepileptika, Antidepressiva, Neuroleptika, Psychopharmaka und Antiparkinsonmittel (verstärkte Sedierung und bei Alkoholin- toxikation auch Atemdepression).

Das Ausmass der Wirkungssteigerung ist dabei nicht vorhersehbar und es muss damit gerechnet werden,

dass verstärkt Sedierung, Benommenheit und verminderte Aufmerksamkeit auftreten.

In Kombination mit Antihypertensiva oder mit Vasodilatoren, z.B. mit Nitraten, kann eine orthostatische Hypotonie mit Kollapsneigung durch die additive Gefässdilatation auftreten.

Viele Wirkstoffe können Disulfiram-ähnliche Reaktionen verursachen, wenn sie mit Ethanol verabreicht werden. Dies betrifft antimikrobielle Wirkstoffe (zB Metronidazol, Cephalosporine, Nitrofurantoin, Ketoconazol, Sulfonamide, Trimethoprim / Sulfamethoxazol), antivirale Mittel (zum Beispiel Abacavir), Sulfonharnstoffe (z.B. Glibenclamid), MAO-Hemmer, Procarbazin [5]. Dabei handelt es sich vor allem um Übelkeit, Kopfschmerzen und Erbrechen.

Hypoglykämische Reaktionen können auftreten, wenn Ethanol gemeinsam mit oralen Antidiabetika (Sulfonharnstoffe, Glinide) oder Insulin verabreicht wird. Bei grösseren Mengen Ethanol während einer Metformin-Behandlung besteht die Gefahr einer Laktatazidose.

Verapamil und Gallopamil können die Blut-Ethanol-Konzentrationen durch Hemmung der Ethanol Elimination steigern, wodurch entsprechend verstärkte Effekte von Ethanol zu erwarten sind.

Eine erhöhte Bioverfügbarkeit von Ethanol kann durch Ranitidin und Cimetidin verursacht werden.

Bei chronischem Alkoholkonsum können toxische Metaboliten durch die CYP2E1 Induktion entstehen (zum Beispiel erhöhte Lebertoxizität durch Paracetamol). Zudem können verminderte Isoniazid Konzentrationen auftreten. Chronischer Alkoholkonsum kann auch eine Wirkungsverminderung von CYP3A Substrate, wie beispielsweise Cyclosporin, Erythromycin, Midazolam, Ritonavir, Diltiazem, Simvastatin, Dexamethason, Quetiapin, verursachen. Während einer Methotrexat-Behandlung soll Ethanol vermieden werden, da die Lebertoxizität erhöht sein kann. Chloralhydrat hat zusammen mit Ethanol überadditive, zentraldämpfende Wirkungen. Zusätzlich können erhöhte Blutalkoholwerte auftreten, da Chloralhydrat ebenfalls Substrat der Alkoholdehydrogenase ist und somit den Abbau von Ethanol hemmen kann.

Schwangerschaft und Stillzeit*Schwangerschaft*

Das Arzneimittel hat schädliche pharmakologische Wirkungen auf die Schwangerschaft und den Föten, da Ethanol plazentagängig ist.

Während der Schwangerschaft darf das Medikament nicht verabreicht werden, es sei denn dies ist eindeutig erforderlich und alternative Therapien sprechen nicht an oder stehen nicht zur Verfügung.

Stillzeit

Die Substanz geht ungehindert in die Muttermilch über und kann somit auch auf das Neugeborene wirken.

Bei grösseren Mengen Ethanol besteht das Risiko einer ernsthaften Schädigung des Säuglings. Eine Ethanol-Aufnahme von 1 g/kg Körpergewicht der Mutter (entspricht 12.7 ml/kg 10%iger Ethanol-Lösung) und mehr durch die Mutter kann den Milch-

Ethanol 96% (V/V) Infusionskonzentrat 50 ml**Arzneimittelfachinformation**

Sekretionsreflex hemmen. Bei Dosen grösser als 2 g/kg Körpergewicht der Mutter (entspricht 25 ml/kg 10%iger Ethanol-Lösung) kann die Säuglings-induzierte Oxytocin-Ausschüttung komplett blockiert werden.

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Ethanol hat einen ausgeprägten Einfluss auf das Reaktionsvermögen und beeinträchtigt somit die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen.

Unerwünschte Wirkungen*Kardiovaskuläre Effekte*

Angina pectoris, Arrhythmien, Kardiomyopathien, Hypertonie

Dermatologische Effekte

Kontaktdermatitis, Ausschlag, Flush, Urtikaria, Pruritus, Ödem

Endokrine/metabolische Effekte

Azidose (alkoholische Ketoazidose und Laktatazidose), akute intermittierende Porphyrie, Anstieg der Körpertemperatur, Flüssigkeits- und/oder Elektrolytdefizit, Hypoglykämie (vor allem bei Kindern), Hyperurikämie, erhöhte Cortisol-Konzentration wenn die Ethanol-Konzentration grösser als 100 mg/100 ml ist, abnormale Lipid-Konzentrationen, erhöhte Eisen-Serum-Konzentration, Vitaminmangel (Folsäure, Vitamin B₆, Vitamin B₁₂, Vitamin A)

Gastrointestinale Effekte

Dysphagie, Gastritis, Magenulkus, Helicobacter pylori-Infekt, akute Pankreatitis, Malabsorption, gastrointestinale Obstruktion, hämorrhagische Läsionen, Tumore des Gastrointestinal-Traktes

Hämatologische Effekte

Thrombozytopenie, Thrombo-Embolie, Leukozytose, Leukopenie, Lymphopenie, Neutropenie, Anämie, Panzytopenie

Hepatische Effekte

Hepatotoxizität, Steatose, Tumore der Leber

Immunologische Effekte

Selten anaphylaktische Reaktionen

Skelettmuskulatur

Myopathie, Gicht, erhöhte Kreatin-Phosphokinase-Konzentration, Osteoporose

Neurologische Effekte

Zerebrale Ischämie, Enzephalopathie, Sedierung, Ataxie, undeutliche Aussprache, Benommenheit und Koma, Migräne, kurzzeitige Amnesien während akut hoher Blut-Alkohol-Konzentrationen bei Intoxikation, Neuropathie, Nystagmus

Ophthalmische Effekte

Farbenblindheit, Nystagmus

Renale Effekte

Genitalschmerz

Reproduktive Effekte

sexuelle Dysfunktion, Brustkrebs

Atemfunktion

Aspirations-Pneumonie, Bronchospasmus, Atemdepression, Lungenerkrankung

Arzneimittelinduzierte Disulfiramähnliche Nebenwirkungen

Flush, Schwitzen, Herzklopfen, Tachykardie, Dyspnoe, Hyperventilation, Blutdruckabfall, Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, Benommenheit

Andere Effekte

Chromosomenschäden, Arzneimittel-Toleranz, Entzugserscheinungen, Kehlkopf-Tumore, ösophagogastraler Krebs, Somnolenz

Überdosierung

In Abhängigkeit der Ethanol-Konzentration im Blut kommt es zu zentralen Ausfallerscheinungen; bei Konzentrationen oberhalb von 3.5-4.0 mg/ml Blut wird der Vergiftete komatös. Die letale Dosis liegt für nicht-tolerante Erwachsene zwischen 5 und 8 g/kg und für Kinder bei ca. 3 g/kg.

Zunächst sind Blutethanolkonzentration, Blutglukose, Serumelektrolyte, Harnstoff und Osmolalität zu bestimmen.

Im Notfall sind vorrangig Atmung, Kreislauf und Wasser- sowie Elektrolythaushalt zu kontrollieren und zu stabilisieren. Bei vermindertem Bewusstsein und tiefer oder normaler Plasma-Glucose-Konzentration wird Glucose (0.5-1.0 g/kg als Glucose 50% bei Erwachsenen, bei Kindern höchstens 25%) und Thiamin (Vitamin B1) 50-100 mg i.v. oder i.m. gegeben, um eine akute Wernicke-Enzephalopathie zu vermeiden. Bei Atemdepression bzw. Lungenödem wird intubiert und beatmet.

Eigenschaften / Wirkungen*ATC-Code*

V03AB16

Wirkungsmechanismus [5]

Methanol und Ethylenglykol werden beide über die Alkohol-Dehydrogenase (ADH) metabolisiert.

Die durch diese Oxidation entstehenden Metabolite Formaldehyd und Ameisensäure bei Methanol bzw. organische Säuren (Glyoxylsäure und Oxalsäure) bei Ethylenglykol sind die eigentlich toxischen Substanzen.

Ethanol ist das natürliche Substrat der Alkoholdehydrogenase. Aufgrund seiner höheren Lipophilie besitzt Ethanol eine ca. 9-mal höhere Affinität zur ADH als Methanol und Ethylenglykol. Durch die Bindung von Ethanol an ADH wird die Oxidation von Methanol und Ethylenglykol in ihre toxischeren Metabolite inhibiert und können so unverändert ausgeschieden werden.

Pharmakodynamik

Methanol und Ethylenglykol werden kompetitiv durch Ethanol vom aktiven Zentrum der Alkohol-Dehydrogenase (ADH) verdrängt.

Pharmakokinetik*Absorption*

Ethanol wird nach oraler Gabe vollständig und schnell resorbiert. Aus nüchternem Magen werden etwa 20%,

Ethanol 96% (V/V) Infusionskonzentrat 50 ml**Arzneimittelfachinformation**

der Rest im Dünndarm absorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen treten nach 1/2 bis 2 Stunden auf. Die Absorption ist bei gefülltem Magen, gastrointestinalen Krankheiten und vermehrter Motilität des Darmes verzögert (2-6 Stunden). [6]

Distribution

Ethanol verteilt sich weitgehend gleichmässig im gesamten Körperwasser und gelangt auch in den fetalen Kreislauf. Das Verteilungsvolumen beträgt bei Erwachsenen 0.6 L/kg und bei Kindern 0.7 L/kg.

Die Ethanol-Atemluft-Konzentration ist bei oraler Gabe repräsentativ für die Gewebekonzentration, da 0.7% einer oralen Dosis abgeatmet werden. Das Verhältnis der Konzentration von Ethanol in Blut und Atemluft beträgt 2300:1.

Metabolismus

90 bis 98% des Ethanols werden in der Leber vor allem durch die NAD-abhängige Alkoholdehydrogenase zunächst zu Acetaldehyd und anschliessend durch die Aldehyddehydrogenase sowie Aldehydoxidase zu Essigsäure metabolisiert, welches zum Acetylcoenzym A aktiviert werden kann. Acetyl-CoA wird in den Intermediärstoffwechsel eingeschleust und zum Beispiel zur Synthese von Fettsäuren, Cholesterol und anderen Gewebestandteilen benötigt, oder im Citratcyclus zu CO₂ und Wasser abgebaut.

Der zweite Schritt der Metabolisierung (Aldehyddehydrogenase) läuft sowohl in der Leber als auch in vielen anderen Geweben ab. Gewöhnlich verläuft der Ethanol-Metabolismus gemäss der Michaelis-Menten-Kinetik. Bei höheren Konzentrationen (Blutspiegel > 1 Promille) ist die Geschwindigkeit des Abbaus jedoch weitgehend unabhängig von der Blut-Ethanol-Konzentration (Kinetik 0. Ordnung).

Die maximale Metabolisierungsrate beträgt bei nicht-toleranten Menschen 100-125 mg/kg/h, bei chronischen Alkoholikern durch die Enzyminduktion bis zu 180 mg/kg/h. [6]

Besonders bei höheren Blutalkoholkonzentrationen werden bis zu 10% des aufgenommenen Alkohols zusätzlich durch das induzierbare, Cytochrom-P-450-abhängige mikrosomale Ethanoloxidierende Enzym-System (MEOS) in der Leber metabolisiert. Weswegen auch CYP 2E1, das Bestandteil des MEOS ist, durch Ethanolzufuhr stark beeinflusst wird. [6]

Elimination

Die Geschwindigkeit der Ethanolelimination ist individuell verschieden.

Die Rate der renalen Elimination liegt zwischen 86.4 und 154.2 mg/kg/h. Die renale Exkretion beträgt 2-10% unverändertes Ethanol. Die totale Körper-Elimination beträgt 14-18.6 mg/dl/h.

Geringe Mengen an Ethanol werden über die Atemwege, Schweiß, Tränen und Speichel eliminiert.

Kinetik spezieller Patientengruppen

Es liegen keine Daten vor.

Präklinische Daten

Es sind keine für die Anwendung sicherheitsrelevanten präparatspezifischen Daten bekannt.

Sonstige Hinweise**Hinweise für die Handhabung**

Das Infusionskonzentrat muss zu einer 5% oder 10%, anwendungsfertigen Ethanol-Lösung verdünnt werden. Aufgrund der grossen Volumina, die für eine konstante Blut-Ethanol-Konzentration benötigt werden, wird bevorzugt eine 10% Ethanol-Lösung verwendet.

Als Verdünnungslösung wird meistens Glucose 5% verwendet. Daneben können auch Glucose 10% oder NaCl 0,9% als Trägerlösung gebraucht werden. Ethanol 96% Infusionskonzentrat nicht mit Ringer, Ringerlactat oder Natriumlactat mischen.

Für eine 5%ige Ethanol-Lösung müssen 27,5 ml Ethanol 96% zu 500 ml Glucose 5%-Lösung zugespritzt werden. Um eine 10%ige Ethanol-Lösung zu erhalten müssen 58 ml Ethanol 96% zu 500 ml Glucose 5% werden.

Eine 10%ige Ethanol-Lösung (V/V) enthält dabei 78.9 mg Ethanol/ml.

Pro Dosis werden max. 0.79 g/kg Ethanol als Bolus oder 0.154 g/kg/h Ethanol als Infusion appliziert.

Inkompatibilitäten

Ethanol 96% Infusionskonzentrat darf nur mit den vorher genannten Trägerlösungen und nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Beeinflussung diagnostischer Methoden

Es liegen keine Daten vor.

Haltbarkeit

2 Jahre

Besondere Lagerungshinweise

Vor Licht geschützt, bei Raumtemperatur (20-25°C) und von Zündquellen entfernt lagern.

Die Aufbrauchfrist nach Anbruch beträgt bei aseptischer Entnahme und Lagerung des Anbruches im Kühlschrank 72 Stunden.

Zulassungsvermerk

Entfällt

Packungen

Ethanol 96% (V/V) Infusionskonzentrat Stechampullen 50 ml

Hersteller/Vertrieb

Spital-Pharmazie USB / 4031 Basel

Stand der Information

September 2015

Auf Anfrage gibt die Spital-Pharmazie gerne über die zur Erstellung verwendete Literatur Auskunft.

Diese Fachinformation darf ohne ausdrückliche Genehmigung des Autors nicht kopiert und in andere Websites oder Medien übernommen werden.