

„Neue Arzneimittel“ ist eine Information der AkdÄ zu neu zugelassenen Arzneimitteln oder neu zugelassenen Indikationen bei **Markteinführung** und zu Arzneimitteln nach der **frühen Nutzenbewertung** durch den G-BA (§ 35a Absatz 1 SGB V). Ziel ist es, Ärztinnen und Ärzten zeitnah unabhängige und transparente Informationen zu diesen Arzneimitteln zur Verfügung zu stellen. Weitere Informationen dazu: <https://www.akdae.de/arzneimitteltherapie/na>.

## Epinephrin (Eurneffy) – Markteinführung

### Zugelassene Indikation und Wirkmechanismus

Epinephrin (Adrenalin) zur intranasalen Gabe ist indiziert zur Notfallbehandlung bei allergischen Reaktionen (Anaphylaxie) aufgrund von Insektenstichen oder -bissen, Lebensmitteln, Arzneimitteln und anderen Allergenen sowie bei idiopathischer oder belastungsbedingter Anaphylaxie.

Epinephrin ist ein nicht selektiver Agonist an  $\alpha$ - und  $\beta$ -Adrenorezeptoren. Dadurch vermindert es die Histamin-induzierte Vasodilatation und Gefäßpermeabilität, die während der Anaphylaxie auftritt. Des Weiteren wirkt Epinephrin dem anaphylaxiebedingten Blutdruckabfall durch eine Erhöhung von Herzfrequenz und Schlagvolumen entgegen. Epinephrin führt zudem zur Entspannung der glatten Bronchialmuskulatur und lindert auch Pruritus, Urtikaria und Angioödem bei Anaphylaxie.

### Markteinführung

Epinephrin zur intranasalen Gabe wurde im August 2024 in der EU zugelassen und im Mai 2025 in Deutschland eingeführt.

### Bewertung

Erstmalig ist nun Epinephrin (Adrenalin) als Nasenspray zur Notfallbehandlung bei Anaphylaxie zugelassen. Die Behandlung ist bei Erwachsenen und Kindern mit einem Körpergewicht (KG)  $\geq 30$  kg angezeigt. Die empfohlene Anfangsdosis ist eine einmalige nasale Gabe von 2 mg, beim Einführen des Nasensprays ist auf die korrekte Richtung und Tiefe zu achten (vgl. Schulungsmaterial). Wenn nach etwa zehn Minuten keine klinische Besserung eingetreten ist oder wenn nach der anfänglichen Behandlung eine Verschlechterung eintritt oder die Symptome erneut auftreten, sollte eine zweite Dosis in dasselbe Nasenloch gegeben werden. Gleichzeitig ist medizinische Notfallhilfe zu holen.

In den klinischen Studien wurden pharmakokinetische und pharmakodynamische Parameter erhoben. Im Vergleich zum Epinephrin-Autoinjektor scheint das Nasenspray langsamer anzufuten und niedrigere  $C_{max}$ -Werte (maximale Plasmakonzentration) zu erreichen, wenn auch die Gesamtexposition nach 60 Minuten vergleichbar oder sogar höher war. Erst nach zweimaliger Gabe innerhalb von 10 Minuten werden höhere  $C_{max}$ -Werte als bei Verabreichung mittels Autoinjektor erreicht. Ob dies in einer Notfallsituation bei Anaphylaxie relevant sein könnte, lässt sich derzeit nicht abschließend bewerten. Die Erhöhung des systolischen Blutdrucks und der Herzfrequenz war unter dem Nasenspray höher als bei intramuskulärer Injektion (z. B. über Autoinjektor) und hielt auch längere Zeit an.

Probanden < 4 und > 55 Jahren wurden in die Studien nicht eingeschlossen sowie auch solche mit Bluthochdruck, kardiovaskulären Erkrankungen oder jeglichen sonstigen Erkrankungen oder schweren Allergien. Die Anwendung an diesen Patienten könnte mit höherem Risiko für Nebenwirkungen verbunden sein. Ausgeschlossen wurden auch Probanden mit nasalen Frakturen und Verletzungen, Polypen, Epistaxis, Septumdeviation u. Ä. Der Einfluss dieser Faktoren auf die Pharmakokinetik des Epinephrin-Nasensprays ist derzeit nicht abschließend zu bewerten. In der Studie an Patienten mit allergischer Rhinitis und nasaler Allergenprovokation (NAC) stiegen der mediane Blutdruck und die mediane Herzfrequenz unter dem Nasenspray an, aber das mediane Ansprechen war nach 5–15 Minuten geringer als bei der Anwendung ohne NAC.

Die Rate an Patienten mit behandlungsbedingten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) war in den Studien unter dem Nasenspray deutlich höher als unter der i.m.-Injektion und dem Epinephrin-Autoinjektor, bei einmaliger Gabe (22,4 % vs. 6,7 % vs. 3,6 %) und auch nach zweifacher Gabe (14,3 % vs. 0 % vs. 2,4 %). Die nasalen Beschwerden wie Rhinorrhö, Nasenödeme, Rhinalgie, Nasenverstopfung traten naturgemäß nur unter dem Nasenspray, aber nicht unter der i.m.-Injektion oder dem Autoinjektor auf. Vasculäre und kardiale UAW wie z. B. erhöhter Blutdruck, erhöhte Herzfrequenz und Palpationen wurden unter dem Nasenspray und der i.m.-Injektion, aber nicht unter dem Autoinjektor berichtet.

Das Nasenspray stellt eine Alternative zur i.m.-Gabe mittels Autoinjektor bei Anaphylaxie dar. Grundsätzlich scheint das Nasenspray genauso wirksam zu sein wie die i.m.-Gabe mittels Autoinjektoren oder direkter Injektion von Epinephrin. Es ist mit etwas mehr systemischen Nebenwirkungen zu rechnen als unter den Epinephrin-Autoinjektoren. Größte Unsicherheit stellen laut Risikomanagementplan derzeit die potenziellen Medikationsfehler bei der Selbstapplikation des Nasensprays dar. So darf das Nasenspray nicht vorgepumpt werden (keine Test- oder Vorab-Sprühstöße). Daher sowie zur eventuellen Wiederholungsgabe sollten immer zwei Nasensprays verordnet und mitgeführt werden. Allerdings entfallen versehentliche, unbeabsichtigte Injektionen bei falscher Handhabung wie bei Autoinjektoren. Des Weiteren ist die Lagerung des Nasensprays unkritischer, während Autoinjektoren bei Erwärmung über 25°C an Wirkung verlieren.

Die Therapiekosten liegen derzeit für das Nasenspray deutlich höher als z. B. für die Autoinjektoren. Insgesamt wurden in den durchgeführten Studien keine größeren Sicherheitsbedenken festgestellt und der Risikomanagementplan zeigt keinen wesentlichen Unterschied zum Autoinjektor.

### Wirksamkeit in den Zulassungsstudien

Die Zulassung des Epinephrin-Nasensprays basiert auf umfangreichen Literaturdaten, die die langjährige Anwendung des Wirkstoffs bei allergischen Reaktionen beschreiben, in Kombination mit pharmakodynamischen Daten als Surrogat für die Wirksamkeit der neuen Darreichungsform. Aufgrund ethischer und praktischer Einschränkungen war es nicht möglich, randomisierte, kontrollierte klinische Studien durchzuführen, um die Wirksamkeit des Nasensprays zur Behandlung schwerer allergischer Reaktionen und Anaphylaxie zu evaluieren.

Epinephrin wird seit mehr als 60 Jahren zur Behandlung von Anaphylaxie angewendet. In Europa werden 0,3 mg als i.m.-Injektion bei Patienten mit > 25–30 kg KG empfohlen. Die verfügbaren Autoinjektoren mit Epinephrin geben 0,15 mg (7,5–25 kg KG) bzw. 0,30 mg (> 25–30 kg KG) bei der i.m.-Injektion ab. Die Anwendung der Autoinjektoren gilt als Standard bei Allergikern.

Als pharmakodynamische Parameter wurden die Herzfrequenz (HF) und der systolische Blutdruck (SBP) ausgewählt, die zuverlässig die agonistische  $\alpha$ 1- (SBP) und  $\beta$ 1-adrenerge (HF) Wirkung aufzeigen und somit als Surrogatparameter für die Wirksamkeit gelten. Die Rationale zur Verwendung dieser Parameter ist, dass über die  $\beta$ 2-Rezeptoren vermittelte Effekte wie Bronchodilatation, koronare Vasodilatation und die Verringerung der Freisetzung von Mastzellenmediatoren bei Personen mit schweren allergischen Reaktionen nicht direkt gemessen werden können. Bei niedrigen Epinephrindosen werden bevorzugt  $\beta$ 2-Rezeptoren aktiviert, sodass der periphere Widerstand gesenkt wird und der diastolische Blutdruck sinkt. Sobald jedoch die Epinephrinkonzentration so weit ansteigt, dass auch die  $\alpha$ 1-Rezeptoren stimuliert werden, tritt die Vasokonstriktion in den Vordergrund. Damit wird die  $\beta$ 2-vermittelte Vasodilatation umgekehrt und der Blutdruck steigt an. Bei einem Blutdruckanstieg kann daher davon ausgegangen werden, dass die Epinephrinkonzentration für die pharmakologisch gewünschte  $\beta$ 2-vermittelte Wirkung ausreichend ist.

Neben den klinischen Dosisfindungsstudien der Phase 1 wurden auch fünf weitere Phase-1-Studien zur Evaluation der Pharmakokinetik/Pharmakodynamik durchgeführt, die u. a. das Nasenspray mit dem Autoinjektor Epipen (in Deutschland: Fastjekt) und der i.m.-Injektion von Epinephrin verglichen.

Als pharmakokinetische Parameter wurden die  $C_{\max}$ , die Zeit bis zum Erreichen der  $C_{\max}$  ( $t_{\max}$ ) und die Fläche unter der Kurve (AUC) zu unterschiedlichen Zeitpunkten im direkten Vergleich zum Epinephrin-Autoinjektor und der i.m.-Injektion von Epinephrin betrachtet. Neben dem Blutdruck und der Herzfrequenz als Surrogate für die pharmakodynamische Wirkung wurden auch potenzielle Dosierfehler bei der Selbstapplikation und die Effekte von signifikanten Dosierfehlern auf pharmakokinetische Parameter sowie die Verträglichkeit und die Sicherheit evaluiert. In einer der Studien wurden Probanden mit allergischer Rhinitis eingeschlossen, in zwei weiteren Studien Probanden mit Typ-I-Allergien. Untersucht wurde auch die wiederholte Gabe des Epinephrin-Nasensprays in die gleiche oder in die andere Nasenseite nach zehn Minuten.

Das pharmakokinetische Profil des Nasensprays entsprach weitgehend dem Profil des Autoinjektors und der i.m.-Injektion, wobei nach einmaliger Gabe des Nasensprays die  $t_{\max}$ -Werte höher und die  $C_{\max}$ -Werte niedriger als unter dem Autoinjektor Epipen waren. Die Gesamtexposition, gemessen an der letzten AUC, war im Vergleich zum Epipen und zur Epinephrin-Injektion höher. Dies spiegelt sich im Anstieg von SBP und HF, der in den ersten zehn Minuten nach der Verabreichung im Bereich der Epinephrin-Injektionsbehandlungen (i.m.-Injektion oder Autoinjektor) lag und bis zu 60 Minuten lang höher blieb als in den Vergleichsarmen. Nach zwei nasalen Dosen im Abstand von zehn Minuten war die Gesamtexposition ( $AUC_{\text{last}}$ ) am höchsten bei Verabreichung in die gleiche Nasenseite und deutlich höher als unter dem Autoinjektor und auch höher als bei Verabreichung in beide Nasenlöcher. Der Anstieg von SBP und HF war denjenigen nach zweimaliger Injektion mit dem Autoinjektor vergleichbar.

Tabelle 1: Klinische Studien mit dem Epinephrin-Nasenspray

Studie	Design	Endpunkte	Studienarme	eingeschlossene Personen
EPI 10	einmalige Gabe	PK/PD	0,65 mg ENS 1,0 mg ENS 2,0 mg ENS	57 pädiatrische Patienten mit Typ-I-Allergien ( $\geq 4$ Jahre + $\geq 30$ kg)
EPI 15	einmalige Gabe und mehrfache Gabe mit Cross-Over	PD/Bioverfügbarkeit von Epinephrin im Vergleich: 2,0 mg ENS vs. 0,3 mg Epipen vs. 0,3 mg Epinephrin (i.m.-Injektion*)	Teil 1: einmalige Dosis Teil 2: zwei Dosen ENS in die rechte Naris im Abstand von 10 Minuten  je eine Dosis ENS in die linke und rechte Naris im Abstand von 10 Minuten  je eine Dosis Epipen in den linken und rechten Oberschenkel (anterolateral) im Abstand von 10 Minuten	59 gesunde Probanden
EPI 16	partiell randomisiert, mit Cross-Over	PD/Bioverfügbarkeit von Epinephrin im Vergleich: 2,0 mg ENS vs. 0,3 mg Epipen vs. 0,3 mg Epinephrin (i.m.-Injektion*)	2,0 mg ENS 0,3 mg Epinephrin i.m.* 0,5 mg Epinephrin i.m.* 2,0 mg ENS nach nasaler Allergenprovokation	36 Patienten mit allergischer Rhinitis
EPI 17	randomisiert, mit Cross-Over	PD/Bioverfügbarkeit von Epinephrin im Vergleich: 2,0 mg ENS (Selbstverabreichung durch den Probanden) vs. 0,3 mg Epinephrin als i.m.-Injektion* (Verabreichung durch Studienpersonal)	2,0 mg ENS (Selbstverabreichung) vs. 0,3 mg Epinephrin als i.m.-Injektion* (Verabreichung durch Studienpersonal)	42 Patienten mit Typ-I-Allergie
EPI 18	randomisiert, mit Cross-Over	PD/PK Bioverfügbarkeit von Epinephrin im Vergleich: zwei Dosen 2,0 mg ENS oder 0,3 mg Epinephrin (i.m.-Injektion*) bei aktiver allergischer Rhinitis vs. zwei Dosen ENS unter normalen nasalen Bedingungen	<b>normale nasale Bedingungen:</b> zwei Dosen 2,0 mg ENS in die linke und rechte Naris zwei Dosen 0,3 mg Epinephrin als i.m.-Injektion* in den linken und rechten Oberschenkel (anterolateral) <b>aktive allergische Rhinitis:</b> zwei Dosen 0,3 mg Epinephrin als i.m.-Injektion* in den linken und rechten Oberschenkel (anterolateral) zwei Dosen 2,0 mg ENS in die linke und rechte Naris zwei Dosen 2,0 mg ENS in die rechte Naris	43 Patienten mit Typ-I-Allergie

\* die i.m.-Injektion erfolgte unter Verwendung einer Spritze mit Nadel;  
ENS: Epinephrin-Nasenspray; PD: Pharmakodynamik; PK: Pharmakokinetik.

Nach nasaler Provokation waren  $C_{max}$  und  $AUC_{last}$  nach einmaliger Verabreichung des Nasensprays bei Probanden mit induzierter allergischer Rhinitis niedriger als bei Probanden unter normalen nasalen Bedingungen, aber vergleichbar mit einer i.m.-Injektion. Der mittlere Anstieg von SBP und HF war unter dem Nasenspray höher als unter der i.m.-Injektion, unabhängig von der nasalen Situation und davon, ob das Arzneimittel in das gleiche oder das gegenüberliegende Nasenloch verabreicht wurde.

In der EPI-10-Studie wurde gezeigt, dass das Nasenspray auch bei pädiatrischen Allergikern mit  $\geq 30$  kg KG zu einer Epinephrinabsorption führt, die mit der bei Erwachsenen beobachteten Absorption vergleichbar ist. Dies galt auch für den Anstieg von SBP und HF. Diese pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Studien belegen, dass Epinephrin bei Applikation als Nasenspray gut resorbiert wird und pharmakologische Wirkungen zeigt, die der Verabreichung i.m. oder per Autoinjektor vergleichbar sind.

### Ausgewählte Nebenwirkungen

Sehr häufige ( $\geq 1/10$ ) Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Nasenbeschwerden und Halsschmerzen. Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) treten auf: Angst, Tremor, Palpitationen, Rhinorrhö, Nasenödeme, Rhinalgie, Nasenverstopfung, erhöhter Blutdruck und erhöhte Herzfrequenz. Schwerwiegende Nebenwirkungen können sein Angina pectoris, Herzarrhythmien, Stress-Kardiomyopathie, Tachyarrhythmie, Tachykardie, ventrikuläre Ektopie, Hypertonie und Parästhesien.

### Ausgewählte Warnhinweise/Kontraindikationen/Interaktionen

- Nach Anwendung des Nasensprays sollte der Patient unverzüglich medizinische Notfallhilfe in Anspruch nehmen.
- Bei Aktivierung des Nasensprays wird die gesamte Dosis abgegeben. Das Nasenspray darf nicht vorgepumpt (keine Test- oder Vorab-Sprühstöße) und nicht in die Augen oder den Mund gesprüht werden.
- Ärzte, die dieses Arzneimittel verschreiben, sollten geeignete Maßnahmen ergreifen, um sicherzustellen, dass der Patient die Indikation und Anwendung des Nasensprays vollumfänglich versteht.
- Es wird dringend empfohlen, auch die unmittelbaren Angehörigen (z. B. Eltern, Betreuungspersonen, Lehrer) des Patienten über die korrekte Anwendung dieses Arzneimittels aufzuklären.
- Es ist Vorsicht geboten bei Patienten mit einer Herzerkrankung, hohem Augeninnendruck, schwerer Nierenfunktionsstörung, Prostataadenom, Hyperkalzämie, Hypokaliämie, Hyperthyreose, kardiovaskulärer Erkrankung, Hypertonie oder Diabetes, älteren Personen und Schwangeren sowie bei gleichzeitiger Gabe von Antiarrhythmika und Herzglykosiden.
- Das Nasenspray enthält Benzalkoniumchlorid, das Reizungen oder Schwellungen in der Nase verursachen kann.
- Die Wirkung von Epinephrin kann durch trizyklische Antidepressiva, Monoaminoxidasehemmer, COMT-Hemmer, Schilddrüsenhormone, Theophyllin, Parasympatholytika, bestimmte Antihistaminika (Diphenhydramin, Chlorpheniramin), Levodopa und Alkohol verstärkt werden

### Schulungsmaterial

Für einzelne Arzneimittel wird bereits bei der Zulassung angeordnet, dass das Arzneimittel nur unter Verwendung von Schulungsmaterialien in Verkehr gebracht werden darf. Das Schulungsmaterial dient dazu, die Wissensvermittlung zu optimieren und Hilfe bei der sicheren Anwendung des Arzneimittels zu geben, ggf. unter Einbeziehung einer patienten-

bezogenen Ansprache. Das behördlich beauftragte und genehmigte Schulungsmaterial zu Eurneffy ist [hier](#) verfügbar ([Begleitschreiben](#), [Patientenkarte](#), [Gebrauchsanweisung](#), [Video für den Arzt](#)).

## Dosierung und Kosten

Darreichungsform	Dosis <sup>1</sup>	Kosten <sup>2</sup>
2 mg Nasenspray, Lösung in Einzeldosisbehältnis	1 x 2 mg bzw. 2 x 2 mg <sup>3</sup> nasal	147,21–294,42 €

Stand Lauer-Taxe: 15.07.2025.

<sup>1</sup>Dosierung gemäß Produktinformation; <sup>2</sup>Kostenberechnung nach Apothekenverkaufspreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import (hier nur ein Präparat); <sup>3</sup>einmalige Gabe zur Notfallbehandlung für Personen ab 30 kg (Höchstdosis 4 mg [zwei Einzeldosen]: Anweisungen hierzu siehe Produktinformation).

## Weiterführende Informationen

Das Epinephrin-Nasenspray Eurneffy wurde bislang noch nicht in die Bewertung des Zusatznutzens nach § 35a SGB V vom [G-BA](#) aufgenommen.

## Quelle

Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR) [Eurneffy](#), erschienen am 5. September 2024. Die vorliegende Information erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Für die Richtigkeit der angegebenen Dosierungen kann keine Gewähr übernommen werden.