

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Suprarenin 1mg/ml raztopina za injiciranje

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine za injiciranje vsebuje 1,0 mg levosučnega adrenalina v obliki 1,2 mg adrenalinijevega klorida.

#### Pomožna snov z znanim učinkom:

1 ml raztopine za injiciranje vsebuje 0,50 mg natrijevega metabisulfit (E223).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

Suprarenin 1 mg/ml raztopina za injiciranje je bistra, brezbarvna do skoraj brezbarvna raztopina, brez vidnih delcev.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

- zastoj srca (kardiopulmonalna reanimacija)
- anafilaktični šok
- hude anafilaktične reakcije (III. in IV. stadij)
- alternativna terapija septičnega šoka
- za lokalno vazokonstrikcijo (npr. pri krvavitvah), vendar ne pri kirurških posegih na očesu ali poškodovanem ušesu oz. pred kirurškim posegom na ušesu.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

Naslednje navedbe veljajo za odrasle, v kolikor otroci niso posebej omenjeni.

##### *Zastoj srca (kardiopulmonalna reanimacija)*

1 ml zdravila Suprarenin (1 ampulo) desetkratno razredčite z dodatkom 9 ml izotonične raztopine natrijevega klorida. 10 ml (= 1 mg adrenalina) razredčenega zdravila Suprarenin injicirajte intravensko. Ponavljajte na 3–5 minut, če je potrebno. Če vam ne uspe v kratkem času pripraviti venskega dostopa, lahko intubiranim bolnikom zdravilo Suprarenin tudi instilirate globoko intratrahealno, vendar so v takšnem primeru potrebni večji odmerki: 2–3 ml zdravila Suprarenin, razredčenega na približno 10 ml (= 2–3 mg adrenalina).

Izjemoma lahko 5 ml desetkratno razredčene raztopine (= 0,5 mg adrenalina) injicirate intrakardialno.

Pri otrocih in dojenčkih kot začetni odmerek injicirajte 0,01 mg/kg telesne mase (= 0,1 ml/kg telesne mase raztopine 1:10.000 (desetkrat razredčena raztopina zdravila Suprarenin)) intravensko ali intraosealno, ali pa instilirajte 0,1 mg/kg telesne mase (= 0,1 ml/kg telesne mase raztopine 1:1.000 (Suprarenin 1mg/ml raztopina za injiciranje)) v 3–5 ml fiziološke raztopine globoko intratrahealno. Če ni uspeha, ponavljajte na 3 do 5 minut. V primeru dolgotrajne neuspešnosti je mogoče posamični odmerek zvišati na 0,1 mg/kg telesne mase intravensko ali intraosealno. Po ponovni vzpostavitvi spontanega obtoka dajte 0,1 do 1,0 mikrogram/kg telesne mase/minuto v trajni infuziji; odmerjanje je treba pri tem strogo uravnavati glede na klinični uspeh.

#### *Anafilaktični šok*

1 ml zdravila Suprarenin desetkratno razredčite. 1 ml (= 0,1 mg adrenalina) dobljene raztopine injicirajte počasi intravensko. Kontrolirajte srčni utrip in krvni tlak (pozor: motnje srčnega ritma!). Aplikacijo zdravila Suprarenin lahko po nekaj minutah ponovite, dokler se ne vzpostavi krvni obtok.

Pri otrocih injicirajte 0,1 ml/kg telesne mase raztopine 1:10.000 (desetkrat razredčena raztopina zdravila Suprarenin) intravensko v 1 do 2 minutah. Če je potrebno, ponavljajte na 15 do 20 minut (aplicirate lahko tudi intratrahealno ali intraosealno). Pri večkratnem dajanju pride kot druga možnost v poštev trajna infuzija od 0,05 do 0,5 mikrogramov/kg telesne mase/minuto.

#### *Hude anafilaktične reakcije (III. in IV. stadij)*

Za III. stadij so značilni znaki šoka, bronhospazem z grozečo dispnejo in motnjami zavesti, za IV. stadij pa zastoj srca oz. dihanja.

Pri hudih anafilaktičnih reakcijah z znaki šoka, bronhospazma in grozeče dispneje ali motnjami zavesti injicirajte 0,1 mg adrenalina počasi intravensko. (Aplicirate lahko tudi intratrahealno). Ta odmerek lahko uvodoma ponavljate v presledkih od 1 do 2 minuti, pozneje v presledkih od 5 do 10 minut. Če je potek hud, je včasih mogoče hemodinamsko stabilizacijo doseči s trajno infuzijo adrenalina v odmerku od 0,05 do 0,5 mikrograma/kg telesne mase/minuto.

Pri otrocih s hudo anafilaktično reakcijo injicirajte 0,1 ml/kg telesne mase raztopine 1:10.000 (desetkrat razredčena raztopina zdravila Suprarenin) intravensko v 1 do 2 minutah. Ta odmerek lahko po potrebi ponavljate na 15 do 20 minut. (Aplicirate lahko tudi intratrahealno ali intraosealno). Če je potrebno večkratno dajanje, lahko adrenalin aplicirate tudi intravensko kot trajno infuzijo od 0,05 do 0,5 mikrograma/kg telesne mase/minuto.

#### Opozorilo:

Zdravilo Suprarenin lahko aplicirate tudi intramuskularno ali subkutano. Vendar je treba upoštevati, da se zdravilo Suprarenin v takšnem primeru zaradi lokalne vazokonstrikcije absorbira počasneje, biološka uporabnost pa je manjša. Intramuskularno ali subkutano injicirajte 0,3–0,5 ml zdravila Suprarenin (= 0,3–0,5 mg adrenalina); intramuskularno oz. subkutano injekcijo lahko ponovite po 5 do 10 minutah.

Za upočasnitev absorpcije in profilakso anafilaktičnih reakcij, npr. po pikih os, mesto pika obinjicirajte in podinjicirajte z 0,3 ml zdravila Suprarenin (= 0,3 mg adrenalina).

#### **Pediatrična populacija**

Priporočeni intramuskularni odmerek za otroke je 0,01 mg/kg telesne teže, maksimalni enkratni odmerek adrenalina za otroke ne sme preseči 0,5 mg. Za priporočene enkratne odmerke glede na starost otroka glejte preglednico spodaj.

Starost	Odmerek adrenalina 1 mg/ml (raztopina 1:1000)
Starejši od 12 let	0,5 mg intramuskularno (0,5 ml raztopine 1:1000), enako kot odmerek za odrasle;

	0,3 mg intramuskularno (0,3 ml raztopine 1:1000), če je otrok majhen ali v predpubertetni dobi
6 - 12 let	0,3 mg intramuskularno (0,3 ml raztopine 1:1000)
6 mesecev - 6 let	0,15 mg intramuskularno (0,15 ml raztopine 1:1000)
Mlajši od 6 mesecev	0,01 mg/kg intramuskularno (0,01 ml/kg raztopine 1:1000)

Če je potrebno, se začetni odmerek lahko ponovi po 5–15 minutah, odvisno od krvnega tlaka, srčnega utripa in dihalne funkcije.

Uporabiti je treba brizgo majhne prostornine.

#### *Alternativna terapija septičnega šoka*

Zdravilo Suprarenin je lahko pri septičnem šoku indiciran, če z ustreznim nadomeščanjem volumna ni mogoče doseči hemodinamske stabilizacije. V ta namen je zdravilo Suprarenin najbolje aplicirati kontinuirano intravensko s perfuzorjem. Odmerjanje je odvisno od hemodinamske situacije in znaša od 0,014 do 0,28 mikrograma/kg telesne mase/minuto. V praksi to pomeni, da se npr. pri odmerku 0,1 mikrograma/kg telesne mase/minuto in telesni masi 60 kg aplicira 1 ml zdravila Suprarenin v teku 3 ur. Hitrost infundiranja je treba določiti individualno ter ob stalni kontroli srčnega utripa in krvnega tlaka, dokler ni dosežena stabilizacija krvnega obtoka.

#### Opozorilo:

Pred uporabo zdravila Suprarenin je treba odpraviti pomanjkanje volumna in acidozo, če je to le mogoče.

#### *Lokalno ustavljanje krvavitve*

Za ustavljanje krvavitve pri težko obvladljivih lokalnih krvavitvah tamponirajte s tamponom iz vate ali gaze. Tampon navlažite z največ 10 kapljicami desetkratno razredčene raztopine (največ 0,05 mg adrenalina). Pri hudi epistaksi do prenehanja krvavitve vstavite trak gaze, navlažen z desetkratno razredčeno raztopino.

Pri krvavitvah v sečnici instilirajte nekaj mililitrov desetkratno razredčene raztopine. Pri krvavitvah v mehurju in pred operacijami uporabite od 100 do 150 ml deset- do petdesetkratno razredčene raztopine za izpiranje.

#### Način uporabe

Zdravilo Suprarenin lahko injicirate intravensko, ga infundirate ali instilirate intratrahealno. Če ni možen noben od teh načinov aplikacije, ki zagotavljajo hiter začetek delovanja, lahko zdravilo Suprarenin injicirate subkutano ali intramuskularno. Vendar je treba upoštevati, da se zdravilo Suprarenin v takšnem primeru zaradi lokalne vazokonstrikcije absorbira počasneje, biološka uporabnost pa je manjša. Po intramuskularni uporabi je biološka uporabnost boljša kot po subkutani.

Izjemoma je mogoče zdravilo Suprarenin pri zastoju srca injicirati intrakardialno.

Pri otrocih do 6. leta starosti lahko zdravilo Suprarenin injicirate tudi intraosealno (punkcija proksimalne tibije), če venepunkcija ni uspešna v kratkem času.

Poleg tega je mogoče zdravilo Suprarenin uporabiti lokalno na tamponu ali v raztopini za izpiranje.

Nerazredčeno zdravilo Suprarenin je dovoljeno uporabiti le za subkutano ali intramuskularno injekcijo (ne pa intravensko, intraosealno, intratrahealno ali intrakardialno).

Intravensko, intraosealno, intratrahealno ali intrakardialno smete zdravilo Suprarenin uporabiti le po desetkratnem razredčenju.

Tekočinam za izpiranje dodajajte zdravilo Suprarenin po kapljicah.

Trajanje uporabe zdravila Suprarenin je kratko, ustrezno akutni klinični situaciji, npr. pri reanimaciji, zdravljenju šoka ali ustavljanju krvavitve.

Priprava 0,1 mg/ml raztopine adrenalina (= desetkratna razredčitev zdravila Suprarenin):

1 ml zdravila Suprarenin (1 ampulo) razredčite z dodatkom 9 ml izotonične raztopine natrijevega klorida; odvisno od predela uporabe je lahko primerna tudi voda za injekcije. Dobili boste 10 ml 0,1 mg/ml raztopine adrenalina.

### 4.3 Kontraindikacije

Sistemska zdravila Suprarenin ne smete uporabljati pri:

- preobčutljivosti na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- hipertenziji,
- hipertirozi,
- feokromocitomu,
- glavkomu z ozkim zakotjem,
- adenomu prostate z zastajanjem urina,
- paroksizmalni tahikardiji,
- absolutni aritmiji z visoko frekvenco,
- hudih motnjah delovanja ledvic,
- koronarni bolezni in boleznih srčne mišice,
- sklerotičnih spremembah ožilja,
- cor pulmonale.

Lokalno zdravila Suprarenin ne smete uporabljati pri:

- preobčutljivosti na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- glavkomu z ozkim zakotjem,
- paroksizmalni tahikardiji,
- absolutni aritmiji z visoko frekvenco,
- anesteziji v končnem povirju, posebej na prstih rok in nog, penisu, konici nosu.

V primeru reanimacije ali zdravljenja hudih anafilaktičnih/anafilaktoidnih reakcij je uporaba v posameznih primerih lahko upravičena, tudi če obstajajo omenjene kontraindikacije.

Zdravila Suprarenin ne smete uporabiti intraarterijsko.

Zdravila Suprarenin ne smete uporabiti pri bolnikih, preobčutljivih za sulfit (takšna preobčutljivost je posebno pogosta med astmatiki).

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zaradi vsebnosti natrijevega metabisulfit (E223) se lahko, še posebej pri bolnikih z bronhialno astmo, pojavijo preobčutljivostne reakcije, ki se lahko kažejo z bruhanjem, drisko, težkim dihanjem, akutnim napadom astme, motnjami zavesti ali šokom.

V primeru sistemske uporabe je potrebna previdnost pri presnovno neurejenem diabetesu, pri hiperkalcemiji in hipokaliemiji.

Lokalno smete zdravilo Suprarenin uporabiti le po skrbnem pretehtanju koristi in tveganja, v najnižjem možnem odmerku in pod skrbnim nadzorom pri:

- hipertenziji
- tahikardnih motnjah srčnega ritma,
- hipertirozi,
- feokromocitomu,
- koronarni bolezni, bolezni srčne mišice ali srčnem infarktu,
- hudi aterosklerozi (posebno cerebralni aterosklerozi),
- cor pulmonale, kroničnih boleznih pljuč ali mitralni stenozi,
- hudih motnjah delovanja ledvic,
- adenomu prostate z zastajanjem urina.

Posebej natančen nadzor in omejitev na najnižje možno odmerjanje sta potrebna pri bolnikih s povečano nagnjenostjo k neželenim učinkom adrenalina, npr. če bolnik hkrati dobiva še druga zdravila, ki lahko povečajo verjetnost ali izrazitost neželenih učinkov adrenalina (glejte poglavje 4.5). To velja tudi za bolnike, ki so v primeru neželenih učinkov posebno ogroženi, npr. za otroke in malčke, stare bolnike, bolnike z diabetesom mellitusom in bolnike z določenimi motnjami elektrolitov, npr. hipokaliemijo, hiperkalcemijo ali acidozo.

Med zdravljenjem z zdravilom Suprarenin so pri bolnikih s prirojenim sindromom dolgega intervala QT (LQTS - long QT syndrome) ali kateholaminergično polimorfno ventrikularno tahikardijo (CPVT-Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia) opazili povečano tveganje za podaljšanje intervala QTc in torsade de pointes (TdP) (glejte poglavje 4.8). Poleg tega se pri bolnikih z drugimi dejavniki tveganja za podaljšanje intervala QTc, ki ga povzroča stres, lahko poveča tveganje za podaljšanje intervala QTc in TdP. Pri teh bolnikih je pri uporabi epinefrina potrebna previdnost.

#### Pediatrična populacija

Intramuskularna aplikacija ima na splošno prednost za začetno zdravljenje anafilaksije, intravenska aplikacija je na splošno bolj primerna na enoti za intenzivno nego ali na oddelku za nujno medicinsko pomoč (NMP). Injekcija adrenalina 1:1000 (1 mg/ml) ni primerna za intravensko uporabo. Če injekcija adrenalina 1:10000 (0,1 mg/ml) ni na voljo, je potrebno injekcijo adrenalina 1:1000 pred intravensko uporabo razredčiti na 1:10000. Pri intravenski uporabi injekcije adrenalina je potrebna skrajna previdnost. Najbolj primerno je, da jo uporabljajo specialisti, ki so seznanjeni z intravensko uporabo adrenalina.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na enoto odmerka, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Pri hkratni uporabi enflurana, izoflurana, halotana in drugih inhalacijskih anestetikov, ki srce senzibilizirajo za učinke kateholaminov, se lahko pojavijo motnje srčnega ritma, vse do fibrilacije prekatov. Če adrenalin v takšnih primerih uporabite kot dodatek lokalnemu anestetiku ali za ustavitev krvavitve, morate upoštevati določene največje odmerke adrenalina (glejte povzetke glavnih značilnosti anestetikov). Med sočasnim zdravljenjem s simpatikomimetiki (npr. orciprenalin, ki se uporablja tudi za zdravljenje astme) se pojavi aditivnost učinkov.

Pod vplivom L-tiroksina, teofilina, oksitocina, ornipresina, karbazokroma, srčnih glikozidov, parasimpatikolitikov (npr. atropina), določenih antihistaminikov (npr. difenhidramina, klorfenamina), tri- ali tetracikličnih antidepresivov, gvanetidina, rezerpina, levodope, zaviralcev MAO in zaviralcev COMT, pa tudi pod vplivom alkohola se lahko razgradnja adrenalina upočasni oz. se poveča občutljivost za adrenalin in dovzetnost za motnje srčnega ritma in druge neželene učinke.

Zaviralci receptorjev alfa in fenotiazini lahko eliminirajo učinek adrenalina na zvišanje krvnega tlaka, zaviralci beta pa lahko eliminirajo učinke adrenalina na srce in bronhodilatacijo. Zlasti uporaba neselektivnih zaviralcev beta lahko povzroči hipertenzivno krizo z bradikardijo vse do zastoja srca.

Adrenalin lahko povzroči zvišanje krvnega sladkorja in tako oslabi delovanje antidiabetikov. Dodatek adrenalina raztopinam lokalnih anestetikov upočasni njihovo lokalno absorpcijo in tako poveča in podaljša delovanje lokalnih anestetikov.

Zaradi možnosti neželenih medsebojnih reakcij bi se bilo potrebno izogniti uporabi adrenalina, ga uporabiti v manjšem odmerku, zmanjšati odmerek zdravila, ki vstopa z njim v interakcije ali slednjega ukiniti (pravočasno!) pred uporabo adrenalina.

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

##### Nosečnost

Adrenalin prehaja skozi placento. Neželeni učinki pri plodu zaradi omejenega časa uporabe in kratkega razpolovnega časa niso znani. Vendar lahko v določenih okoliščinah pride do zmanjšane prekrvljenosti placent. Poleg tega se lahko pojavijo tudi kontrakcije maternice in vazokonstrikcija v maternici. Upoštevati je treba možnost tokolitičnega delovanja.

Zato smete zdravilo Suprarenin pri nosečnicah uporabiti le po skrbnem pretehtanju koristi in tveganja, v čim manjšem odmerku in pod natančnim nadzorom.

##### Dojenje

Adrenalin prehaja v materino mleko. Ker se peroralno le malo absorbira in se poleg tega hitro razgradi, dojenja ni treba prekiniti.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Pri aplikaciji takšnih zdravil na oko je treba upoštevati, da lahko to zdravilo tudi ob pravilni uporabi neugodno vpliva na vid in tako lahko poslabša reakcijsko sposobnost, npr. v cestnem prometu ali delu s stroji.

#### 4.8 Neželeni učinki

Spodaj navedeni neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti takole:

Zelo pogosti:	$\geq 1/10$
Pogosti:	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
Občasni:	$\geq 1/1.000$ do $< 1/100$
Redki:	$\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$
Zelo redki:	$< 1/10.000$ ,
neznana:	ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

Ali se neželeni učinki pojavijo in v kolikšni meri, je odvisno od odmerka adrenalina in individualne občutljivosti bolnika. Tako se lahko spodaj navedeni neželeni učinki pojavijo pri sistemski ali lokalni uporabi.

### *Bolezni imunskega sistema*

- Zelo redki:

Preobčutljivostne reakcije: Zaradi vsebnosti natrijevega metabisulfita (E223) se lahko pojavijo preobčutljivostne reakcije, še posebej pri bolnikih z bronhialno astmo. Te reakcije se lahko kažejo z bruhanjem, drisko, težkim dihanjem, akutnim napadom astme, motnjami zavesti ali šokom.

### *Presnovne in prehranske motnje*

Zelo pogosti:

Metabolična acidoza.

Neznana:

Hiperglikemija, hipokaliemija, hipomagneziemija.

### *Psihiatrične motnje*

Zelo pogosti:

Nemir, tesnoba.

Neznana:

Živčnost, halucinacije, psihotična stanja.

### *Bolezni živčevja*

Zelo pogosti:

Vrtoglavica, glavobol, tremor.

Neznana:

Konvulzije.

### *Srčne bolezni*

Zelo pogosti:

Tahikardija, ekstrasistolija, tahiaritmija.

Pogosti:

Ventrikularna tahikardija, angina pectoris.

Neznana:

Ishemija miokarda, koronarni spazem, stresna kardiomiopatija, kardiogeni šok v okviru stresne kardiomiopatije, ventrikularna fibrilacija ali zastoj srca, podaljšanje intervala QTc in torsade de pointes pri bolnikih z dejavniki tveganja (glejte poglavje 4.4), hipotenzija, palpitacije.

### *Žilne bolezni*

Zelo pogosti:

Zvišan krvni tlak.

Pogosti:

Možganska krvavitev.

Neznana:

Vazokonstrikcija v povirjih, še posebej v koži, sluznicah in ledvicah; periferna ishemija, ki lahko povzroči gangreno okončin, v primeru uporabe velikih odmerkov, dolgotrajne uporabe ali sočasne uporabe s simpatikomimetičnimi zdravili; periferni občutek hladu.

### *Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora*

Neznana:

Dispneja, pljučni edem.

### *Bolezni prebavil*

- Pogosti:

Navzeja, bruhanje.

- Neznana:

Hipersalivacija.

#### *Bolezni kože in podkožja*

- Neznana:  
Bledica, znojenje.

#### *Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva*

- Neznana:  
Krči v mišicah.

#### *Bolezni sečil*

- Neznana:  
Oligurija, anurija, disurija.

#### *Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije*

- Neznana:  
Šibkost, ishemična nekroza na področju aplikacije (npr. na koži), posebno pri paravaskularni ali perivaskularni aplikaciji.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

### **a) Simptomi intoksikacije**

Pri zastrupitvah zaradi prevelikega odmerjanja se zaradi splošne vazokonstrikcije pojavijo naslednji simptomi:

#### *Sistemske:*

Zvišanje krvnega tlaka, blede do modrosiva, hladna, slabo prekrvljena koža, tahikardija, centraliziranje krvnega obtoka, težko dihanje, vrtoglavica, omedlevica, fibrilacija prekatov, paraliza dihanja, pljučni edem.

Periferna ishemija, ki lahko povzroči gangreno okončin, v primeru uporabe velikih odmerkov, dolgotrajne uporabe.

Pri nekrozah miokarda: znaki insuficience in v določenih primerih motnje ritma.

#### *Lokalni:*

Najprej belo obarvani predeli kože vzdolž infuzijske vene, pozneje obširne in globoke nekroze kože.

### **b) Zdravljenje intoksikacij**

Adrenalin (epinefrin) se v telesu hitro inaktivira in deluje kratkotrajno. Zdravljenje neželenih učinkov je v glavnem podporno. V številnih primerih zadošča prenehanje infundiranja ali zmanjšanje hitrosti infundiranja.

V primeru ekstravazacije je treba čim prej (in ne pozneje kot v 12 urah) opraviti infiltracijo s fentolaminom. To lahko ublaži bolečine in prepreči nekrozo tkiva.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: spodbujevalci srčne funkcije brez kardi toničnih glikozidov; adrenergiki in dopaminergiki, oznaka ATC: C01CA24.

#### Mehanizem delovanja

Po INN je adrenalin biološko aktivni, levosučni ali R-(–)-adrenalin, fiziološki hormon iz kromafinih celic sredice nadledvičnih žlez. R-(–)-adrenalin je tudi učinkovina zdravila Suprarenin.

Pri sintezi nastane tudi enaka količina nefiziološkega in hormonsko skoraj neaktivnega desnosučnega ali S-(+)-adrenalina; surovi sintetični adrenalin je zato optično neaktiven in biološko le polovično učinkovit. Polno hormonsko aktivnost doseže po ločitvi nefiziološke desnosučne frakcije.

Fiziološke naloge adrenalina so prek receptorjev beta posredovana uravnava srčne frekvence in krčljivosti miokarda, tonusa gladkih mišic, izločanje žlez in predvsem presnovnih dejavnosti med obremenitvijo.

#### Farmakodinamični učinki

Farmakološke učinke adrenalina prav tako kompleksno posreduje stimulacija receptorjev alfa in beta; odvisno od porazdelitve receptorjev v ciljnih organih, ter od odmerka in načina uporabe.

Pri majhnih odmerkih (pri odraslih približno 1–2 mikrograma/minuto) prevladujejo adrenergični učinki beta<sub>1</sub> in beta<sub>2</sub>: pospešitev nastajanja in prevajanja dražljajev v srcu, skrajšanje refraktarnega časa, povečanje krčljivosti miokarda in s tem povečanje srčne frekvence, minutnega volumna srca, ter zvišanje sistoličnega krvnega tlaka. Ponavadi zmanjšanje perifernega žilnega upora in diastoličnega arterijskega tlaka (učinek beta<sub>2</sub>, zlasti na ožilju skeletnih mišic), pri čemer pa ostane srednji arterijski tlak še nespremenjen. Tonus bronhialnega mišičja se zmanjša (adrenergični učinek beta<sub>2</sub>); ta učinek je posebej izrazit pri bronhospazmu.

Pri srednje velikih odmerkih se pojavijo beta- in alfa-adrenergični učinki: povečanje srčne frekvence, minutnega volumna srca in arterijskega tlaka, zožitev žil v koži in ledvicah, zmanjšana prekrvitev in izločanje elektrolitov v ledvicah, vazodilatacija v območju skeletnih mišic in splahnika, presnovno pogojena koronarna dilatacija.

Z naraščajočimi odmerki vse bolj prevladujejo adrenergični učinki alfa z vazokonstrikcijo in povečanjem perifernega upora. To lahko sproži protiregulacijo, zaradi katere sprva tahikardna frekvenca srca preide v bradikardno.

Veliki odmerki adrenalina (pri odraslih več kot 10 mikrogramov/minuto) močno stimulirajo srce, na periferno žilje pa delujejo pretežno alfa-adrenergično: pojavijo se tahikardija, aritmija, povečanje perifernega upora in porast krvnega tlaka v velikem in malem obtoku.

Selektivno zavrtje receptorjev spremeni učinke adrenalina takole:

Zavrtje receptorjev alfa povzroči vazodilatacijo in s tem zmanjšanje perifernega upora ter srednjega krvnega tlaka ("adrenalinski preobrat"); stimulacija srca se ohrani.

Nasprotno pa neselektivno zavrtje receptorjev beta zaradi vazokonstrikcije zviša krvni tlak in zavira bronhospazmolitični učinek adrenalina.

Glavni presnovni učinki adrenalina so povečanje serumske koncentracije glukoze, laktata in prostih maščobnih kislin ter povečanje porabe kisika.

#### Klinična učinkovitost in varnost

Terapevtsko pomembni so naslednji učinki adrenalina:

*Pri reanimaciji* zvišanje krvnega tlaka za obnovo zadostne koronarne in možganske perfuzije med zunanjo masažo srca, sprožitev spontanega delovanja srca, sprememba prekatne fibrilacije z visoko frekvenco v bolj grobo obliko, ki jo je lažje elektrodefibrilirati.

*Pri bradikardnem sindromu nizkega minutnega volumna* (po reanimaciji, anafilaktičnem šoku ali kardiopulmonalnem obvodu) povečanje minutnega volumna srca in krvnega tlaka; razmerje med stimulacijo srca in perifernega žilja je mogoče s kombinacijo adrenalina in drugih simpatikomimetikov oz. vazodilatatorjev ali zaviralcev receptorjev alfa spremeniti tako, da se npr. zmogljivost srca poveča ob razmeroma majhni miokardni porabi kisika in brez bistvene omejitve perfuzije ledvic.

*Pri anafilaktičnem šoku* bronhospazmoliza, zaradi vazokonstrikcije pa zmanjšanje sluzničnih edemov, toniziranje žil in zvišanje krvnega tlaka.

*Pri lokalni uporabi* vazokonstrikcija in s tem ustavitev mezečih krvavitev, zmanjšanje oteklosti sluznic, upočasnitev absorpcije lokalnih anestetikov, alergenov in toksinov.

## **5.2. Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Razpolovni čas adrenalina v serumu je približno 3 minute. Tudi delovanje po intravenski injekciji traja le nekaj minut. Pri intramuskularni in subkutani uporabi je absorpcija zaradi vazokonstrikcije upočasnjena in delovanje podaljšano. S sluznic, tudi z bronhialne sluznice, se adrenalin najprej absorbira hitro, vendar ostane njegova koncentracija v serumu nižja kot po intravenski uporabi in počasneje spet upade. Z intratrahealno uporabo doseženi učinki pa sicer trajajo dlje, vendar zahtevajo 2- do 3-krat tolikšno količino učinkovine.

### Porazdelitev

Navajajo, da je biološka uporabnost intratrahealno apliciranega zdravila Suprarenin od 60–100 %. Pri peroralni uporabi je zdravilo Suprarenin skoraj neučinkovito, ker se razgradi v črevesu in med nadaljnjim prvim prehodom skozi jetra.

### Biotransformacija

Presnova adrenalina poteka prek metiliranja fenolne 3-hidroksiskupine in oksidacijske odcepitve aminoskupine do 3-metoksi-4-hidroksi-mandljeve kisline (vanilinmandljeva kislina).

### Izločanje

Vanilinmandljeva kislina se izloči v urinu.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Zaradi kratkega razpolovnega časa adrenalina v serumu (približno 3 minute) je izrazitost toksičnih učinkov odvisna od načina uporabe. V poskusih akutne toksičnosti so pri subkutanem vbrizganju adrenalina mišim ugotovili LD<sub>50</sub> 2,79 mg na kg. Pri intravenskem vbrizganju podganam je bil LD<sub>50</sub> 0,04 mg na kg.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Največ 0,5 mg natrijevega metabisulfita (E223) (Ph. Eur.) (ustreza največ 0,34 mg SO<sub>2</sub>) na ml kot antioksidant,  
natrijev klorid,

10% klorovodikove kisline (E 507) za uravnavo pH,  
voda za injekcije.

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Zdravilo Suprarenin je zelo občutljivo za kisik in ione kovin, zlasti pri vrednostih pH nad 5.

## **6.3 Rok uporabnosti**

30 mesecev

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2°C-8°C). Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. V primeru, da vzamemo ampulo med trajanjem roka uporabnosti iz hladilnika in nato shranimo pri sobni temperaturi (25°C), se rok uporabnosti skrajša na največ 6 mesecev.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Škatla s 5 ali 6 ampulami po 1 ml raztopine za injiciranje.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Adrenalin se razgradi s kisikom iz zraka. Avtooksidacijo pospešujejo svetloba, sledi težkih kovin in raztopine, ki reagirajo alkalno. Za zaščito pred avtooksidacijo je zato zdravilo Suprarenin prekrito z inertnim plinom in kot antioksidant vsebuje sulfit. Pripravljene raztopine zdravila Suprarenin so zato uporabne le omejen čas.

Z zdravilom Suprarenin pripravljene raztopine morate porabiti v 24 urah.

Za recepture z zdravilom Suprarenin se sme uporabljati samo nevtralno oz. proti hidrolizi odporno steklo (steklo tipa I ali II Ph. Eur.). Brizge in igle morajo biti čiste in še zlasti brez ostankov, ki bi reagirali alkalno. Raztopina mora biti bistra in brezbarvna. Že najmanjša obarvanost ali motnost nakazuje, da se je začela razgradnja molekul učinkovine.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Nemčija

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/92/01475/001-002

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 02.10.1992

Datum zadnjega podaljšanja: 28.07.2011

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

06.12.2023