

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Noradrenalin Kabi, 1 mg/mL, koncentrat za rastvor za infuziju

INN: norepinefrin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 mL koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 1 mg noradrenalin (norepinefrin) baze, što odgovara 2 mg noradrenalin-tartarata (norepinefrin-tartarata). Sadržaj u jednoj ampuli je prikazan u tabeli:

Količina koncentrata za rastvor za infuziju	Količina noradrenalin baze	Količina noradrenalin-tartarata
1mL	1mg	2mg
10mL	10mg	20mg

Kada se lek razblaži u skladu sa preporukama, jedan mL sadrži 40 mikrograma noradrenalin baze, što odgovara 80 mikrograma noradrenalin-tartarata. Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Lek sadrži 3,4mg natrijuma u 1 mL.

1 mL koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 3,4 mg natrijuma.

10 mL koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 34 mg natrijuma

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za rastvor za infuziju.

Bistar, bezbojan do bledo žut rastvor, praktično bez vidljivih čestica.

pH: 3,0 – 4,0

Osmolarnost: približno 300 mOsm/L

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Noradrenalin Kabi je indikovao za primenu kod odraslih kao hitna mera za ponovnu uspostavu krvnog pritiska u slučajevima akutne hipotenzije.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasli

U skladu s preporukama navedenim u odeljku 6.6, nakon razblaživanja konačna koncentracija rastvora za infuziju iznosi 40 mg/L noradrenalin baze, što odgovara 80 mg/L noradrenalin-tartarata.

Lekari mogu lek primenjivati i u drugim koncentracijama. Ako se ne primenjuju koncentracije od 40 mg/L, potrebno je pažljivo proveriti izračunatu brzinu infuzije pre početka lečenja.

Početna brzina infuzije:

Početna brzina infuzije mora biti između 10 mL/h i 20 mL/h (0,16 do 0,32 mL/min). To odgovara brzini od 0,4 mg/h do 0,8 mg/h noradrenalin baze (0,8 mg/h do 1,6 mg/h noradrenalin-tartarata). Lekari mogu početi i s nižom početnom brzinom infuzije od 5 mL/h (0,08 mL/min), što odgovara 0,2 mg/h noradrenalin baze (0,4 mg/h noradrenalin-tartarata).

Titracija doze:

Nakon postavljanja infuzije noradrenalina doza se mora titrirati postepeno od 0,05 – 0,1 mikrograma/kg/min noradrenalin baze zavisno od uočenog uticaja na krvni pritisak. Postoje velike individualne razlike u dozi koja je potrebna za postizanje i održavanje normotenzije. Cilj mora biti postizanje normalno niskog sistolnog krvnog pritiska (100 – 120 mm Hg) ili odgovarajuće srednje vrednosti arterijskog krvnog pritiska (višeg od 65 – 80 mm Hg, zavisno od stanja bolesnika).

Tabela 1 Titracija doze noradrenalin rastvora za infuziju

Noradrenalin rastvor za infuziju 40 mg/L (40 mikrograma /mL) noradrenalin baze			
Telesna težina bolesnika	Doziranje (mikrogram/kg/min) noradrenalin baze	Doziranje (mg/h) noradrenalin baze	Brzina infuzije (mL/h)
50kg	0,05	0,15	3,75
	0,1	0,3	7,5
	0,25	0,75	18,75
	0,5	1,5	37,5
	1	3	75
60kg	0,05	0,18	4,5
	0,1	0,36	9
	0,25	0,9	22,5
	0,5	1,8	45
	1	3,6	90
70kg	0,05	0,21	5,25
	0,1	0,42	10,5
	0,25	1,05	26,25
	0,5	2,1	52,5
	1	4,2	105
80kg	0,05	0,24	6
	0,1	0,48	12
	0,25	1,2	30
	0,5	2,4	60
	1	4,8	120
90kg	0,05	0,27	6,75
	0,1	0,54	13,5
	0,25	1,35	33,75
	0,5	2,7	67,5
	1	5,4	135

Trajanje lečenja i nadzor

Infuziju noradrenalina je potrebno nastaviti sve dok se ne održi odgovarajući krvni pritisak i perfuzija tkiva bez terapije. Bolesnika treba pažljivo pratiti za vreme trajanja terapije noradrenalinom. Noradrenalin smeju

primenjivati samo zdravstveni radnici koji su upoznati s njegovom primenom i imaju odgovarajuće ustanove za adekvatno praćenje bolesnika.

Prekid terapije

Infuziju noradrenalina je potrebno postupno smanjivati jer nagli prekid primene može uzrokovati akutnu hipotenziju.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre

Ne postoje podaci o primeni leka kod bolesnika sa oštećenjem funkcije bubrega ili jetre.

Stariji bolesnici

Generalno, treba pažljivo odrediti dozu za starije pacijente, počevši od donje granice raspona doziranja zbog veće učestalosti smanjenja funkcije jetre, bubrega ili srca kao i postojanja drugih propratnih bolesti ili drugih terapija.

(videti deo 4.4).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost noradrenalina kod dece i adolescenata u uzastu mlađem od 18 godina još nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primene

Za intravensku upotrebu nakon razblaživanja.

Za uputstvo o razblaživanju leka pre primene videti deo 6.6

Brzinu infuzije treba kontrolisati pomoću špric pumpe, infuzione pumpe ili brojača kapi.

Lek Noradrenalin Kabi se mora primeniti kao razblaženi rastvor putem centralnog venskog katetera. Kada se ne koristi centralni venski kateter i kada god je to moguće, infuzija noradrenalina se mora primeniti u veliku venu, naročito u antekubitalnu venu kako bi se smanjio rizik od ishemične nekroze (kože, ekstremiteta) (videti deo 4.4 „Ekstravazacija“). Ako je moguće, potrebno je izbegavati tehniku vezivanja katetera jer prepreka protoka krvi oko cevi može uzrokovati zastoj i lokalno povećanje koncentracije leka.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu noradrenalin-tartarat ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Hipotenzija usled smanjenog volumena krvi (hipovolemija) (videti deo 4.4).
- Ne sme se primenjivati tokom anestezije ciklopropanom ili halotanom jer može doći do ozbiljnih srčanih aritmija uključujući ventrikularnu fibrilaciju. Za interakcije videti deo 4.5.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Ne sme se primeniti nerazblažen.

Noradrenalin je kontraindikovano kod bolesnika koji imaju hipotenziju usled smanjenja volumena krvi, osim kao hitna mera za održavanje perfuzije koronarnih i cerebralnih arterija dok se ne obezbede uslovi za terapiju nadoknade volumena krvi (videti deo 4.3).

Noradrenalin se sme upotrebljavati samo u kombinaciji sa odgovarajućom nadoknadom volumena krvi (videti deo 4.8).

Ako se noradrenalin kontinuirano primenjuje za održavanje krvnog pritiska bez nadoknade volumena krvi, mogu se pojaviti: ozbiljna periferna i visceralna vazokonstrikcija, smanjena bubrežna perfuzija i izlučivanje urina, loš sistemski protok krvi uprkos "normalnom" krvnom pritisku, hipoksija tkiva i laktatna acidoza.

Zamena volumena krvi može se primeniti pre i/ili istovremeno sa ovim lekom; međutim, ako je indikovano da puna krv ili krvna plazma povećavaju volumen krvi, potrebno ih je primeniti odvojeno (npr. ako se daju istovremeno, potrebno je koristiti Y-cevi i pojedinačne posude).

Dugotrajna primena bilo kojeg potentnog vazopresornog leka može uzrokovati smanjenje volumena plazme, što treba kontinuirano korigovati odgovarajućom nadoknadom tečnosti i elektrolita. Ako se volumen plazme ne koriguje, nakon prekida infuzije noradrenalina može doći do pojave hipotenzije ili može doći do stabilnog krvnog pritiska, ali uz rizik od pojave teške periferne i visceralne vazokonstrikcije (npr. smanjenje bubrežne perfuzije) praćene smanjenim protokom krvi i perfuzijom tkiva s naknadnom hipoksijom tkiva i laktatnom acidozom sa mogućom ishemičnom povredom; gangrena ekstremiteta je retko prijavljivana.

Kod infuzije noradrenalina potrebno je često proveravati krvni pritisak i brzinu protoka kako bi se izbegla hipertenzija koja može biti povezana s bradikardijom, kao i sa glavoboljom i perifernom ishemijom, uključujući retko gangrenu ekstremiteta. Ekstravazacija može uzrokovati lokalnu nekrozu tkiva (videti deo „Ekstravazacija“ u nastavku).

Poseban oprez se savetuje kod bolesnika s trombozom koronarnih, mezenterijalnih ili perifernih vena jer noradrenalin može pojačati ishemiju i proširiti područje infarkta, osim ako je prema mišljenju nadležnog lekara primena noradrenalina neophodan postupak za spašavanje života. Sličan nivo opreza treba primenjivati i kod bolesnika s hipotenzijom nakon infarkta miokarda kao i kod u bolesnika sa anginom, naročito Prinzmetalovom anginom, dijabetesom, hipertenzijom ili hipertireozom.

Preporučuje se oprez kod bolesnika sa značajnom disfunkcijom levekomore povezanom s akutnom hipotenzijom. Suportivna terapija se mora započeti paralelno s dijagnostikom. Noradrenalin se sme primenjivati samo kod bolesnika s kardiogenim šokom i refraktornom hipotenzijom, naročito ako nemaju povišen sistemski vaskularni otpor.

Ako tokom lečenja dođe do poremećaja srčanog ritma, potrebno je smanjiti dozu.

Srčane aritmije mogu nastati kada se noradrenalin koristi zajedno sa sredstvima za senzibilizaciju srca, a češće se javljaju kod bolesnika sa hipoksijom ili hiperkarbijom.

Primena presorskih amina s hloroformom, enfluranom ili drugim halogenim anestheticima može uzrokovati ozbiljne srčane aritmije. Zbog mogućnosti povećanog rizika od ventrikularne fibrilacije, noradrenalin treba primenjivati s oprezom kod bolesnika koji primaju ova ili bilo koja druga sredstva za senzibilizaciju srca ili koji pokazuju duboku hipoksiju ili hiperkarbiju (videti deo 4.5). Primena sa ciklopropanom i halotanskim anestheticima je kontraindikovana (videti deo 4.3).

Noradrenalin je potrebno primenjivati sa naročitim oprezom kod bolesnika koji primaju inhibitore monoamino oksidaze (MAO) ili unutar 14 dana od prestanka takve terapije, kao i kod bolesnika koji primaju triciklične antidepresive, adrenergičke serotoninergičke lekove ili linezolid jer može doći do ozbiljne, produžene hipertenzije (videti deo 4.5).

Potreban je poseban oprez kod bolesnika sa oštećenjem jetre, ozbiljnom disfunkcijom bubrega, ishemijskim bolestima srca i povišenim intrakranijalnim pritiskom. Predoziranje ili konvencionalne doze mogu kod preosetljivih osoba (npr. bolesnika s hipertireozom) izazvati ozbiljnu hipertenziju sa snažnom glavoboljom, fotofobijom, probadajućom retrosternalnom boli, bledilom, intenzivnim znojenjem i povraćanjem. Hipertenzija eventualno može dovesti do akutnog plućnog edema, aritmije ili zastoja srca.

Potreban je oprez kod bolesnika sa dijabetesom zbog povećanja koncentracije glukoze u krvi (zbog glikogenolitičkog delovanja u jetri i inhibicije oslobađanja insulina iz pankreasa).

Stariji bolesnici mogu biti posebno osetljivi na delovanje noradrenalina zbog veće učestalosti poremećaja funkcije jetre, bubrega ili srca, propratnih bolesti ili druge terapije lekovima.

Ne preporučuje se primena noradrenalina kod dece (videti delove 4.2 i 5.2).

Noradrenalin smeju koristiti samo lekari upoznati sa selektivnim indikacijama za njegovu upotrebu.

Kada je to indikovano, pre i/ili za vreme terapije ovim lekom mora se uspostaviti i održavati odgovarajuća terapija za nadoknadu volumena krvi ili tečnosti, zajedno sa postavljanjem pacijenta u ležećipoložaj uz podizanje nogu. Tokom davanja infuzije noradrenalina treba često proveravati krvni pritisak i brzinu protoka kako bi se izbegla hipertenzija. Stoga je poželjno beležiti krvni pritisak svaka dva minuta od početka primene do postizanja željenog krvnog pritiska, a zatim svakih pet minuta nakon toga, ako se želi nastaviti s primenom. Potrebno je stalno pratiti brzinu protoka i bolesnik nikada ne sme ostati bez nadzora dok prima noradrenalin. Hipertenzija eventualno može dovesti do akutnog plućnog edema, aritmije ili zastoja srca.

Infuziju noradrenalina treba postepeno zaustavljati jer iznenadni prestanak može dovesti do katastrofalnog pada krvnog pritiska.

Vazopresorni efekat (koji je posledica adrenergičkog delovanja u venama) može se ublažiti istovremenom primenom alfa-blokatora, dok primena beta-blokatora može umanjiti stimulacijsko delovanje leka na srce i povećati hipertenzivno dejstvo (redukcijom dilatacije arteriola) usled stimulacije beta-1 adrenergičkih receptora.

Ekstravazacija

Mora se redovito proveravati prohodnost infuzije na mestu infuzije. Mora se paziti da ne dođe do ekstravazacije noradrenalin-tartarata u tkiva jer može doći do lokalne nekroze zbog vazokonstriktivnog delovanja leka. Bledilo tkiva duž vene koja se koristi za infuziju, ponekad bez naročite ekstravazacije, pripisuje se *vasa vasorum* konstrikciji s povećanom propusnošću zidova vene, što omogućuje isticanje u nekoj meri. U retkim slučajevima to može preći u površinsko propadanje kože, naročito tokom infuzije u vene nogu kod starijih pacijenata ili kod onih koji pate od obliterativne vaskularne bolesti. Ako dođe do bledila tkiva, mora se razmotriti promena mesta infuzije u intervalima kako bi se delovanje lokalne vazokonstrikcije povuklo.

Okluzivne vaskularne bolesti (npr. ateroskleroza, arterioskleroza, dijabetički endarteritis, *Buergerova* bolest) pre će se pojaviti u donjim ekstremitetima nego u gornjim; pa je potrebno izbegavati vene na nogama kod starijih pacijenata ili onih koji pate od takvih poremećaja.

VAŽNO - Zbrinjavanje ishemije usled ekstravazacije:

Da bi se sprečilo propadanje i nekroza u područjima u kojima se dogodila ekstravazacija, to se područje mora što pre isprati sa 10 do 15 mL fiziološkog rastvora koja sadrži od 5 do 10 mg fentolamina, adrenergičkog blokatora. Mora se koristiti špric s finom hipodermijskom iglom sa rastvorom koji se slobodno ubrizgava po području, što se lako prepoznaje po hladnom, tvrdom i bledom izgledu. Simpatička blokada fentolaminom uzrokuje neposredne i uočljive lokalne hiperemijske promene ako se područje ispere u roku od 12 sati. Fentolamin se mora dati što je pre moguće nakon što se primeti ekstravazacija i infuzija se mora zaustaviti.

Natrijum

Ovaj lek sadrži 3,4 mg natrijuma po mL, što odgovara 0,17% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrijuma prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Kombinacije koje se ne preporučuju

- Isparljivi halogeni anestetici: teška ventrikularna aritmija (povećanje nadražljivosti srca) (videti odeljke 4.3 i 4.4).
- Antidepresiv imipramin: paroksizmalna hipertenzija uz mogućnost pojave aritmije (inhibira se ulazak simpatikomimetika u simpatička vlakna)
- Serotoninergični-adrenergički antidepresivi: paroksizmalna hipertenzija uz mogućnost pojave aritmije (inhibira se ulazak simpatikomimetika u simpatička vlakna)
- Glikozidi digitalisa
- Levodopa

- Hlorfeniramin-hidrohlorid, tripelenamin-hidrohlorid i dezipramin: značajno povećavaju toksičnost noradrenalina.
- Antihistaminici, jer neki mogu blokirati unos kateholamina u periferna tkiva i povećati toksičnost injektovanog noradrenalina.

Kombinacije koje zahtevaju mere opreza i strogi medicinski nadzor (videti deo 4.4)

- Neselektivni MAO inhibitori: pojačano vazopresorno dejstvo simpatikomimetika koje je obično umereno.
- Selektivni MAO-A inhibitori: ekstrapolacijom prema neselektivnim MAO inhibitorima postoji rizik od pojačanog vazopresornog dejstva.
- Linezolid: ekstrapolacijom prema neselektivnim MAO inhibitorima postoji rizik od pojačanog vazopresornog dejstva.

Delovanje noradrenalina mogu pojačati gvanetidin, gvanadrel, rezerpin, metildopa ili triciklični antidepresivi, amfetamin, doksapram, mazindol, alkaloidi roda *rauwolfia*.

Potreban je oprez pri upotrebi noradrenalina s alfa- i beta-blokatorima jer može doći do teške hipertenzije.

Potreban je oprez pri upotrebi noradrenalina sa sledećim lekovima zbog mogućeg pojačanog delovanja na srce: hormoni štitaste žlezde, srčani glikozidi, antiaritmici.

Ergot-alkaloidi (ergoloid mesilati, ergotamin, dihidroergotamin, ergometrin, metilergometrin i metisergid) ili oksitocin mogu pojačati vazopresorno i vazokonstriksijsko dejstvo.

Istovremena primena propofola i noradrenalina može dovesti do sindroma infuzije propofola (PRIS).

Dezmopresin ili vazopresin: njihovo antidiuretsko dejstvo je smanjeno.

Litijum smanjuje delovanje noradrenalina.

Infuzioni rastvori noradrenalina se ne smeju mešati s drugim lekovima (osim onih navedenih u delu 6.6).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Noradrenalin može ometati protok krvi kroz posteljicu i uzrokovati fetalnu bradikardiju. Može isto tako izazvati kontrakcije gravidne materice i fetalnu asfiksiju u kasnoj fazi trudnoće. Uz potencijalne koristi za majku u obzir se moraju uzeti i navedeni potencijalni rizici za fetus.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se ovaj lek u majčino mleko. Dojenje se uopšteno ne savetuje tokom primene noradrenalina kao hitnog lečenja akutne hipotenzije.

Plodnost

Nisu sprovedena istraživanja na noradrenalinu u svrhu prikupljanja informacija o plodnosti.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nema dostupnih informacija. Zbog toga se ne preporučuje upravljanje vozilima ili rad sa mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

U Tabeli 2 navedena su neželjena dejstva do kojih je došlo nakon lečenja noradrenalinom. Ovi su podaci uglavnom prikupljeni iz spontanog prijavljivanja, a zbog problema s izračunavanjem učestalosti prijavljivanja iz spontanih prijavljivanja, učestalost navedenih nuspojava je „nepoznato“ (ne može se

proceniti iz dostupnih podataka). Nuspojave su prijavljene opadajućim redosledom učestalosti unutar svake klasifikacije sistema organa

Tablela 2 Neželjena dejstva prijavljena kod noradrenalina spontanim prijavljivanjem

Klasifikacija sistema organa	Neželjena dejstva
Psihijatrijski poremećaji	Anksioznost, nesanica, konfuzija, slabost, psihotično stanje
Poremećaji nervnog sistema	Prolazna glavobolja, tremor
Poremećaji oka	Akutni glaukom (vrlo često kod bolesnika koji imaju anatomske predispozicije za zatvaranje iridokornealnog ugla)
Kardiološki poremećaji	Bradikardija ¹ , aritmije (videti deo 4.4), promene na elektrokardiogramu, tahikardija, kardiogeni šok, stresna kardiomiopatija, palpitacije, povećana kontraktilnost srčanog mišića kao posledica beta-adrenergičkog dejstva na srce (inotropnog i hronotropnog), akutna srčana insuficijencija
Vaskularni poremećaji	Hipertenzija (videti deo 4.4), periferna ishemija ² uključujući gangrenu ekstremiteta, smanjenje volumena plazme kod produžene upotrebe
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Dispneja, respiratorna insuficijencija ili otežano disanje
Poremećaji digestivnog sistema	Mučnina, povraćanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Bleda prebojenost kože, pojava ožiljaka, plavkasta prebojenost kože, naleti vrućine ili crvenilo kože, osip na koži, urtikarija ili pruritus
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema	Zadržavanje mokraće
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Ekstravazacija, nekroza na mestu primene

¹ Bradikardija, verovatno kao refleksna posledica porasta krvnog pritiska

² Išemija, usled potentnog vazokonstriktorskog delovanja i hipoksije tkiva

Može se pojaviti hipertenzija koja može biti povezana s bradikardijom, glavoboljom i perifernom ishemijom, uključujući gangrenu ekstremiteta.

Kontinuirana primena vazopresornog leka radi održavanja krvnog pritiska bez odgovarajuće nadoknade volumena krvi može uzrokovati sledeće simptome (videti deo 4.4):

- teška periferna i visceralna vazokonstrikcija
- smanjen protok krvi kroz bubrege
- smanjeno stvaranje urina
- hipoksija
- porast koncentracije laktata u serumu.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi

Predoziranje može uzrokovati tešku hipertenziju, refleksnu bradikardiju, značajan porast perifernog otpora i smanjeni minutni volumen srca. Uz to se može javiti jaka glavobolja, cerebralno krvarenje, fotofobija, retrosternalna bol, bleđa prebojenost kože, temperatura, jako znojenje, plućni edem i povraćanje.

Lečenje

U slučaju slučajnog predoziranja, što dokazuje prekomerno povišenje krvnog pritiska, potrebno je prekinuti sa primenom leka dok se stanje bolesnika ne stabilizuje.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Stimulansi srčanog rada, isključujući srčane glikozide; Adrenergički i dopaminergički lekovi

ATC šifra: C01CA03

Mehanizam delovanja

Vaskularni efekti kod primene uobičajenih kliničkih doza posledica su istovremene stimulacije alfa- i beta-adrenergičkih receptora u srcu i vaskularnom sistemu. Lek osim na srce uglavnom deluje na alfa-receptore.

Farmakodinamički efekti

To uzrokuje povećanje u jačini (a u odsustvu vagusne inhibicije) i brzini kontrakcije miokarda. Povećava se periferni otpor te dijastolni i sistolni pritisak.

Klinička delotvornost i bezbednost

Povećanje krvnog pritiska može uzrokovati refleksno smanjenje srčane frekvencije. Vazokonstrikcija može dovesti do smanjenog protoka krvi u bubrezima, jetri, koži i glatkim mišićima. Lokalna vazokonstrikcija može uzrokovati hemostazu i/ili nekrozu.

Dejstvo na krvni pritisak povlači se za 1 do 2 minuta nakon prekida infuzije.

5.2. Farmakokinetički podaci

Postoje dva stereoizomera noradrenalina, a u leku Noradrenalin Kabi 1 mg/mL koncentrat za rastvor za infuziju nalazi se biološki aktivni L-izomer.

Apsorpcija

- Subkutano: slaba
- Oralno: nakon peroralne primene noradrenalin se brzo inaktivira u gastrointestinalnom traktu
- Nakon intravenske primene noradrenalin ima plazmatski poluvreme od oko 1 do 2 minuta.

Distribucija

- Noradrenalin se brzo eliminiše iz plazme kombinacijom ćelijske reapsorpcije i metabolizma. Lek ne prolazi lako krvno-moždanu barijeru.

Biotransformacija

- Metilacija katehol-O-metiltransferazom

- Deaminacija monoamin oksidazom (MAO)
- Krajnji metabolit oba procesa je 4-hidroksi-3-metoksimandelična kiselina
- Prelazni metaboliti uključuju normetanefrin i 3,4-dihidroksimandeličnu kiselinu

Eliminacija

Metaboliti noradrenalina uglavnom se izlučuju u obliku konjugata glukuronida ili sulfata u mokraći. Do 16% intravenske doze izlučuje se nepromenjeno mokraćom s metilovanim i deaminovanim metabolitima u slobodnom i konjugovanom obliku.

Pedijatrijska populacija

Nema dostupnih podataka o farmakokinetičkim ispitivanjima u pedijatrijskom uzrastu.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Većina neželjenih dejstava koja se može pripisati simpatomimeticima posledica su prekomerne stimulacije simpatičkog nervnog sistema putem različitih adrenergičkih receptora.

Noradrenalin može ometati infuziju posteljice i uzrokovati fetalnu bradikardiju. Može isto tako izazvati kontrakcije materice i fetalnu asfiksiju u kasnoj fazi trudnoće.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Natrijum-hlorid
Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH)
Hlorovodonična kiselina (za podešavanje pH)
Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

Lek se ne sme mešati s drugim lekovima osim onim navedenim u delu 6.6.

Zabeležena je inkompatibilnost rastvora za infuziju koji sadrže noradrenalin-tartarat sa sledećim supstancama: soli gvožđa, alkalne i oksidirajuće supstance, barbiturati, hlorfeniramin, hlorotiazid, nitrofurantion, novobiocin, fenitoin, natrijum-hidrogenkarbonat, natrijum-jodid, streptomycin, sulfadiazin, sulfafurazol.

6.3. Rok upotrebe

2 godine

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja:

Lek se mora upotrebiti odmah nakon prvog otvaranja.

Rok upotrebe nakon razblaživanja:

Dokazana je hemijska i fizička stabilnost tokom 24 sata na 25°C.

Sa mikrobiološkog stanovišta proizvod treba odmah primeniti. Ako se ne primeni odmah, vreme i uslovi čuvanja pripremljenog leka do njegove primene, odgovornost su korisnika i ne smeju biti duži od 24h na 2°C do 8°C, osim ako se razblaživanje ne vrši u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati na temperaturi do 25 °C.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Uslove čuvanja nakon razblaživanja leka videti u delu 6.3

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka

Unutrašnje pakovanje je ampula od prozirnog stakla (tip I), koja sadrži 1mL koncentrata za rastvor za infuziju odnosno 10mL koncentrata za rastvor za infuziju.

Veličine pakovanja:

10 ampula od 1mL

10 ampula od 10mL

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadži 10 ampula i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Samo za jendokratnu upotrebu.

Pre primene je potrebno rastvor vizualno pregledati. Rastvor se ne sme upotrebiti ako dobije smeđu boju ili ako sadrži vidljive čestice.

Uputstvo za razblaživanje:

Za primenu pomoću infuzione špic pumpe 2 mL koncentrata za rastvor za infuziju dodati u 48 mL rastvarača, a za primenu kroz brojač kapljica 20 mL koncentrata za rastvor za infuziju dodati u 480 mL rastvarača. U oba slučaja finalna koncentracija rastvora za infuziju treba da iznosi 40 mg/L noradrenalin baze (što je ekvivalentno 80 mg/L noradrenalin-tartarata). Pored koncentracije od 40 mg/L noradrenalin baze mogu se upotrebiti i druge koncentracije (videti deo 4.2). Ukoliko se ne upotrebljava koncentracija od 40 mg/L noradrenalin baze, pre nego što se počne s lečenjem treba pažljivo proveriti proračun brzine infuzije.

Za razblaživanje leka mogu se koristiti sledeći rastvori za infuziju:

- natrijum-hlorid, rastvor za infuziju 0,9% sa 5% glukoze
- natrijum-hlorid, rastvor za infuziju 0,9%
- glukoza, rastvor za infuziju 5%.

Neiskorišćeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima

7. NOSILAC DOZVOLE

FRESENIUS KABI D.O.O. BEOGRAD

Omladinskih brigada 88b,

Beograd-Noví Beograd

Srbija

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Noradrenalin Kabi, koncentrat za rastvor za infuziju, 10x1mL (1mg/mL): 000461248 2023.

Noradrenalin Kabi, koncentrat za rastvor za infuziju, 10x10mL (1mg/mL): 000461573 2023.

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

29.07.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul, 2024.