

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Noradrenalin Sintetica (bez disulfita), 1 mg/1 mL, koncentrat za rastvor za infuziju

Noradrenalin Sintetica (bez disulfita), 4 mg/4 mL, koncentrat za rastvor za infuziju

INN: norepinefrin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 mL koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 2 mg norepinefrin-tartarata (noradrenalin-tartarata), što odgovara 1 mg norepinefrin baze (noradrenalin baze).

Jedna ampula od 1 mL sadrži 2 mg noradrenalin-tartarata, što odgovara 1 mg noradrenalin baze.

Jedna ampula od 4 mL sadrži 8 mg noradrenalin-tartarata, što odgovara 4 mg noradrenalin baze.

Kada se razblaži prema uputstvu, jedan mL rastvora za infuziju sadrži 80 mikrograma noradrenalin-tartarata, što odgovara 40 mikrograma noradrenalin baze.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: natrijum.

Jedna ampula od 1 mL koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 0,14 mmol (3,3 mg) natrijuma.

Jedna ampula od 4 mL koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 0,57 mmol (13,2 mg) natrijuma.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za rastvor za infuziju.

Bistar, bezbojan rastvor.

pH 3,0-4,5

Osmolarnost: približno 280 mOsm/L

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Indikovano za korišćenje kao urgentna terapijska mera za podizanje krvog pritiska u slučajevima akutne hipotenzije.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasli

Inicijalna brzina infuzije

Kada se razblaži kao što je opisano u odeljku 6.6 (koncentracija pripremljene infuzije je 40 mg/L noradrenalin baze (80 mg/L noradrenalin-tartarata)), inicijalna brzina infuzije, za telesnu masu od 70 kg, treba da bude između 10 mL/sat i 20 mL/sat (0,16 do 0,33 mL/min). Ovo odgovara 0,4 mg/sat – 0,8 mg/sat noradrenalin baze (0,8 mg/sat do 1,6 mg/sat noradrenalin-tartarata). Neki kliničari mogu početi sa manjom brzinom infuzije od 5 mL/sat (0,08 mL/min), što odgovara 0,2 mg/sat noradrenalin baze (0,4 mg/sat noradrenalin-tartarata).

Titracija doze

Po započinjanju infuzije noradrenalinom, dozu treba titrirati povećavanjem doze za po 0,05-0,1 mikrogram/kg/min noradrenalin baze u zavisnosti od zapaženog presornog dejstva. Postoje velike individualne razlike u dozi koja je potrebna za postizanje i održavanje normotenzije. Cilj je postizanje normalno niskog sistolnog krvnog pritiska (100-120 mm Hg) ili odgovarajućeg srednjeg arterijskog krvnog pritiska (viši od 65 – 80 mm Hg u zavisnosti od stanja pacijenta).

Rastvor za infuziju noradrenalina			
40 mg/L (40 mikrograma/mL) noradrenalin baze			
Telesna masa pacijenta	Doza (mikrogram/kg/min) noradrenalin baze	Doza (mg/sat) noradrenalin baze	Brzina infuzije (mL/sat)
50 kg	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
60 kg	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
70 kg	0,05	0,21	5,25
	0,1	0,42	10,5
	0,25	1,05	26,25
	0,5	2,1	52,5

Rastvor za infuziju noradrenalina 40 mg/L (40 mikrograma/mL) noradrenalin baze			
Telesna masa pacijenta	Doza (mikrogram/kg/min) noradrenalin baze	Doza (mg/sat) noradrenalin baze	Brzina infuzije (mL/sat)
	1	4,2	105
80 kg	0,05	0,24	6
	0,1	0,48	12
	0,25	1,2	30
	0,5	2,4	60
	1	4,8	120
90 kg	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

Neki kliničari mogu izabrati razblaženje do drugih koncentracija. Ako se ne upotrebljava koncentracija od 40 mg/L, treba pažljivo izračunati brzinu infuzije pre početka terapije.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega ili jetre

Ne postoje iskustva sa primenom leka kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega ili jetre.

Stariji pacijenti

Isto kao i kod odraslih pacijenata, ali videti odeljak 4.4.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Noradrenalin Sintetica (bez disulfita) kod dece i adolescenata nisu ustanovljeni.

Dužina trajanja terapije i praćenje pacijenata

Lek Noradrenalin Sintetica (bez disulfita) je potrebno primenjivati sve dok je indicovana primena vazoaktivnih lekova. Stanje pacijenta i krvni pritisak je potrebno pažljivo pratiti tokom trajanja terapije.

Prekid terapije

Infuziju leka Noradrenalin Sintetica (bez disulfita) je potrebno postepeno smanjivati zbog toga što nagli prekid terapije može dovesti do akutne hipotenzije

Način primene leka

Za intravensku primenu.

Za uputstvo o rekonstrukciji i razblaživanju leka pre primene videti odeljak 6.6.

Metod primene

Primenjuje se kao razblažen rastvor kroz centralni venski kateter.

Infuziju je potrebno primenjivati kontrolisanom brzinom korišćenjem špric pumpe, infuzione pumpe ili brojača kapi.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Hipotenzija usled smanjenog volumena krvi (hipovolemija)
- Primena presornih amina tokom anestezije ciklopropanom ili halotanom može dovesti do različitih srčanih aritmija. Zbog mogućeg povećanja rizika od ventrikularne fibrilacije, norepinefrin treba primeniti uz oprez kod pacijenata koji primaju ove ili druge lekove koji utiču na srce ili koji dovode do duboke hipoksije ili hipokapnije.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Lek Noradrenalin Sintetica (bez disulfita) treba da primenjuju zdravstveni radnici koji su upoznati sa načinom upotrebe leka.

Upozorenja

- Norepinefrin treba koristiti isključivo u kombinaciji sa odgovarajućim plazma ekspanderima.
- Prilikom infuzione upotrebe norepinefrina, krvni pritisak i brzinu protoka krvi treba često proveravati da bi se izbegla hipotenzija.
- Lekovi koji se primenjuju putem injekcije, moraju se uvek vizuelno pregledati i ne treba ih koristiti ukoliko se primeti prisustvo čestica ili promena boje
- Rizik od ekstravazacije:

Mesto primene infuzije treba često proveravati na prisustvo slobodne tečnosti. Potreban je oprez kako bi se izbegla ekstravazacija koja bi dovela do nekroze tkiva koje okružuje venu koja je korišćena za primenu leka. Zbog vazokonstrikcije zida vene sa povećanjem propustljivosti, može doći do izlivanja norepinefrina u tkivo oko vene koja se koristi za infuziju, što dovodi do bledila tkiva koje nije uzrokovano očiglednom ekstravazacijom. Zbog toga, kod pojave bledila treba razmotriti promenu mesta primene infuzije kako bi povukli efekti lokalne vazokonstrikcije

Terapija ishemije do koje dolazi usled ekstravazacije:

Tokom izlivanja leka van krvnog suda ili primene injekcije van vene, može doći do oštećenja tkiva tako što dolazi do vazokonstriktivnog dejstva leka na krvne sudove. Područje primene injekcije se tada mora isprati, što je brže moguće, sa 10-15 mL fiziološkog rastvora koji sadrži 5 do 10 mg fentolamin-mesilata. Za ovu svrhu potrebno je koristiti špric sa tankom iglom i injekciju primeniti lokalno.

Mere opreza

Potreban je oprez i strogo se pridržavati indikacija u sledećim slučajevima:

- Teške disfunkcije leve komore povezane sa akutnom hipotenzijom, kada je potrebna pažljiva procena krvnog pritiska pacijenta. Suportivnu terapiju treba započeti istovremeno sa dijagnostičkom procenom. Norepinefrin treba primenjivati samo kod pacijenata sa kardiogenim šokom i refratornom hipotenzijom, posebno onih sa povišenim sistemskim vaskularnim otporom. Lečenje treba započeti dozom od 2 do 4 mikrograma/min i povećavati dozu uz titraciju po potrebi. Ukoliko sistemska perfuzija ili sistolni pritisak ne može da se održi na >90 mmHg sa dozom od 15 mikrograma/min, ne očekuje se da će dalje povećavanje doze dati rezultat.
- Poseban oprez potreban je kod pacijenata sa koronarnom, mezenteričnom ili perifernom vaskularnom trombozom zbog toga što norepinefrin može dovesti do pogoršanja ishemije i povećati površinu zahvaćenu infarktom. Sličan oprez treba primeniti kod pacijenata sa hipotenzijom nakon infarkta miokarda i kod pacijenata sa Prinzmetalovom anginom.
- Pojava poremećaja srčanog ritma tokom terapije mora dovesti do smanjenja doze.
- Oprez se preporučuje kod pacijenata sa hipertireozom ili *diabetes mellitus*.
- Stariji pacijenti mogu biti posebno osetljivi na dejstva norepinefrina

Primena infuzije norepinefrina mora se odvijati uz konstantno praćenje krvnog pritiska i srčane frekvencije.

Produžena primena bilo kog potentnog vazopresora može dovesti do smanjivanja volumena plazme koju kontinuirano treba korigovati odgovarajućim rastvorima za nadoknadu tečnosti i elektrolita. Ukoliko se volumen plazme ne koriguje, usled prestanka terapije može doći do hipotenzije, ili se krvni pritisak može održavati uz rizik od teške periferne i viscelarne vazokonstrukcije (npr. smanjene renalne perfuzije) uz smanjenje protoka krvi i perfuzije tkiva sa posledičnom hipoksijom tkiva i laktatnom acidozom i mogućim ishemijskim oštećenjem.

Vazopresorno dejstvo (do koga dovodi adrenergičko dejstvo u krvnim sudovima) može se smanjiti istovremenom primenom alfa blokatora, dok primena beta blokatora može dovesti do smanjenja stimulativnog dejstva leka na srce i do povećanja hipertenzivnog dejstva (redukcijom arterijske dilatacije), do kojih dovodi beta-1 adrenergička stimulacija.

U slučajevima kada je neophodno primeniti norepinefrin istovremeno sa punom krvlju ili plazmom, treba ih primeniti odvojenim infuzijama.

Jedna ampula leka Noradrenalin Sintetica (bez disulfita) od 1 mL koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 0,14 mmol (3,3 mg) natrijuma.

Jedna ampula leka Noradrenalin Sintetica (bez disulfita) od 4 mL koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 0,57 mmol (13,2 mg) natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Kombinacije koje se ne preporučuju

- Isparljivi halogeni anestetici: teška ventrikularna aritmija (povećana srčana ekscitabilnost)
- Imipraminski antidepresivi: paroksizmalna hipertenzija sa mogućnošću aritmije (inhibicija ulaska simpatomimetika u simpatička vlakna).
- Serotonergičko-adrenergički antidepresivi: paroksizmalna hipertenzija sa mogućnošću aritmije (inhibicija ulaska simpatomimetika u simpatička vlakna).

Kombinacije kod kojih je potreban oprez

- Neselektivni MAO inhibitori: povećano presorno dejstvo simpatomimetika koje je inače umereno. Primenjivati isključivo pod strogim medicinskim nadzorom.
- Selektivni MAO-A inhibitori: ekstrapolacijom od neselektivnih MAO inhibitora, postoji rizik od povećanog presornog dejstva. Primenjivati isključivo pod strogim medicinskim nadzorom.
- Linezolid: ekstrapolacijom od neselektivnih MAO inhibitora, postoji rizik od povećanog presornog dejstva. Primenjivati isključivo pod strogim medicinskim nadzorom.

Oprez je potreban kada se norepinefrin koristi sa beta blokatorima, što može dovesti do teške hipertenzije.

Oprez je potreban kod primene norepinefrina sa sledećim lekovima koji mogu da dovedu do pojačanog dejstva na srce: tireoidni hormoni, kardiotionični glikozidi, antiaritmici.

Ergot alkaloidi ili oksitocin mogu pojačati vazopresorno i vazokonstriktorno dejstvo.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Lek Noradrenalin Sintetica (bez disulfita) može da ošteti placentarnu perfuziju i dovede do fetalne bradikardije. Takođe, može da ima i kontraktilno dejstvo na uterus i dovede do fetalne asfiksije u kasnoj trudnoći. Ove rizike po fetus treba proceniti u odnosu na potencijalne koristi za majku.

Dojenje

Nema podataka o primeni leka Noradrenalin Sintetica (bez disulfita) tokom dojenja.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nema podataka.

4.8. Neželjena dejstva

Učestalost pojave neželjenih reakcija ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Klasa sistema organa	Neželjena dejstva
Psihijatrijski poremećaji	Anksioznost, insomnija, konfuzija, slabost, psihotično stanje.
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja, tremor
Poremećaji oka	Akutni galukom (veoma čest kod pacijenata sa anatomskom predispozicijom ka zatvaranju iridokornealnog ugla)
Kardiološki poremećaji	Tahikardija, bradikardija (verovatno refleks kao rezultat porasta krvnog pritiska), aritmije, palpitacija, povećana kontraktilnost srčanog mišića prouzrokovana beta adrenergičkim dejstvom na srce (inotropnim i hronotropnim), akutna srčana insuficijencija, stresom

	izazvana kardiomiopatija
Vaskularni poremećaji	Arterijska hipertenzija i hipoksija tkiva, ishemijske povrede zbog snažnog vazokonstriktornog dejstva mogu dovesti do hladnoće i bledila ekstremiteta i lica.
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Respiratorna insuficijencija ili otežano disanje, dispneja
Gastrointestinalni poremećaji	Mučnina, povraćanje
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Retencija urina
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Moguća iritacija i nekroza na mestu primene.

Kontinuirana primena vazopresora radi održavanja krvnog pritiska bez primene plazma ekspandera može dovesti do sledećih simptoma:

- teške periferne i viscelarne vazokonstrikcije
- smanjenog protoka krvi kroz bubrege
- smanjenog stvaranja urina
- hipoksije
- povećanja koncentracije laktata u serumu

U slučaju preosetljivosti ili predoziranja, sledeća dejstva se mogu javiti češće: hipertenzija, fotofobija, retrosternalni bol, faringealni bol, bledilo, intenzivno znojenje i povraćanje.

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

Predoziranje može dovesti do teške hipertenzije, refleksne bradikardije, značajnog povećanja perifernog otpora i smanjenjem minutnog volumena srca. Ova dejstva mogu biti praćena teškim glavoboljama, fotofobijom, retrosternalnim bolom, bledilom, intenzivnim znojenjem i povraćanjem. U slučaju predoziranja, terapiju treba prekinuti i primeniti odgovarajuću korektivnu terapiju.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

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

ATC šifra: C01CA03

Mehanizam dejstva

Vaskularna dejstva pri primeni uobičajenih kliničkih doza posledica su simultane stimulacije alfa i beta adrenergičkih receptora u srcu i vaskularnom sistemu. Osim kod receptora u srcu, dejstvo leka je dominantno na alfa receptorima. Ovo dovodi do povećanja snage (i u odsustvu vagalne inhibicije, u pulsu) kontrakcija miokarda. Periferni otpor se povećava i dijastolni i sistolni pritisak rastu.

Povišeni krvni pritisak može dovesti do refleksnog smanjenja srčane frekvencije. Vazokonstrikcija može da dovede do smanjenog protoka krvi u bubrezima, jetri, koži i glatkim mišićima. Lokalna vazokonstrikcija može dovesti do hemostaze i/ili nekroze.

Dejstvo na krvni pritisak nestaje 1-2 minuta nakon prekida infuzije.

5.2. Farmakokinetički podaci

Do 16% intravenski primenjene doze se eliminiše nepromenjeno urinom zajedno sa metilovanim i deaminovanim metabolitima u slobodnom i konjugovanom obliku.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Većina neželjenih dejstava koja se pripisuju simpatomimeticima su rezultat prekomerne stimulacije simpatičkog nervnog sistema preko različitih adrenergičkih receptora.

Noradrenalin može da naruši placentalnu perfuziju i izazove fetalnu bradikardiju. Takođe može da ispolji kontraktilni efekat na uterus i dovede do fetalne asfiksije u kasnoj trudnoći.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Natrijum-hlorid;

Voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

Lek Noradrenalin Sintetica (bez disulfita) se ne sme mešati sa drugim lekovima, osim sa onima koji su navedeni u odeljku 6.6.

Lek Noradrenalin Sintetica (bez disulfita), koncentrat za rastvor za infuziju, ne treba mešati sa sledećim supstancama: alkalizirajućim agensima i oksidansima, barbituratima, hlorfeniraminom, hlorotiazidom, nitrofurantoinom, novobiocinom, fenitoinom, natrijum-hidrogenkarbonatom, natrijum-jodidom, streptomycinom.

Za kompatibilnost sa kesama za infuziju, videti odeljak 6.6.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

Nakon razblaživanja

Hemijska i fizička stabilnost tokom korišćenja dokazane su 24 sata na temperaturi od 25 °C kada se lek razblaži do koncentracije od 4 mg/L i 40 mg/L noradrenalin baze u 0,9% rastvoru natrijum-hlorida ili 5% rastvoru glukoze. Međutim, sa mikrobiološke tačke gledišta, ovaj lek treba upotrebiti odmah nakon razblaživanja. Ukoliko se ne upotrebi odmah, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25 °C. Ne čuvati u frižideru i ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti.

Za uslove čuvanja nakon razblaživanja, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Noradrenalin Sintetica (bez disulfita), 1 mg/1 mL:

Unutrašnje pakovanje je jednodelna ampula od providnog, bezbojnog stakla, hidrolitičke otpornosti tip I, zapremine 2 mL koja sadrži 1 mL koncentrata za rastvor za infuziju.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 10 ampula (10 x 1 mL) i Uputstvo za lek.

Noradrenalin Sintetica (bez disulfita), 4 mg/4 mL:

Unutrašnje pakovanje je jednodelna ampula od providnog, bezbojnog stakla, hidrolitičke otpornosti tip I, zapremine 5 mL koja sadrži 4 mL koncentrata za rastvor za infuziju.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 10 ampula (10 x 4 mL) i Uputstvo za lek.

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

Uputstvo za razblaživanje:

Razblažiti pre upotrebe 5% rastvorom glukoze ili 0,9% rastvorom natrijum-hlorida ili 0,9% rastvorom natrijum-hlorida u 5% rastvoru glukoze.

Dodati 2 mL koncentrata u 48 mL 5% rastvora glukoze (ili 0,9% rastvora natrijum-hlorida ili 0,9% rastvora natrijium-hlorida u 5% rastvoru glukoze) za primenu kroz špric pumpu ili dodati 20 mL koncentrata u 480 mL 5% rastvora glukoze (ili 0,9% rastvora natrijum-hlorida ili 0,9% rastvora natrijium-hlorida u 5% rastvoru glukoze) za primenu kroz brojač kapljica. U oba slučaja, krajnja koncentracija rastvora za infuziju je 40 mg/L noradrenalin baze (što odgovara 80 mg/L noradrenalin-tartarata). Razblaženja drugih koncentracija se takođe mogu koristiti (pogledati odeljak 4.2). Ukoliko se koriste druga razblaženja, pažljivo proveriti izračunatu brzinu infuzije pre početka terapije.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa propisima. Ne koristiti ukoliko je rastvor u ampuli braon obojen ili sadrži talog ili je zamućen. Pre primene, koncentrat za rastvor za infuziju treba razblažiti sa 5% rastvorom glukoze ili 0,9% rastvorom natrijum-hlorida u 5% rastvoru glukoze. Proizvod je kompatibilan sa PP infuzionim kesama.

Napomena: kompatibilnost sa alkalizirajućim agensima i oksidansima, barbituratima, hlorfeniraminom, hlorotiazidom, nitrofurantoinom, novobiocinom, fenitoinom, natrijum-hidrogenkarbonatom, natrijum-jodidom, streptomycinom, nije ispitivana, preuzeti su literaturni podaci.

7. NOSILAC DOZVOLE

UNI-CHEM DOO.,

Crnotravska 27, Beograd

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Noradrenalin Sintetica (bez disulfita), 1 mg/1 mL: 515-01-02639-18-001

Noradrenalin Sintetica (bez disulfita), 4 mg/4 mL: 515-01-02640-18-001

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

Datum prve dozvole: 11.01.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Januar, 2021.