

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Norepinephrine Kabi 1 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje norepinephrinum 1 mg, což odpovídá norepinephrini tartras 2 mg.

Obsah v ampulce je uveden v následující tabulce:

Množství koncentrátu	Množství norepinephrinum	Množství norepinephrin tartras
1 ml	1 mg	2 mg
4 ml	4 mg	8 mg
5 ml	5 mg	10 mg
8 ml	8 mg	16 mg
10 ml	10 mg	20 mg

Po naředění podle doporučení jeden ml obsahuje norepinephrinum 40 mikrogramů, což odpovídá norepinephrini tartras 80 mikrogramů.

Pomocná látka se známým účinkem:

Tento přípravek obsahuje 3,4 mg sodíku v jednom ml.

8 ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 27,2 mg sodíku.

10 ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 34 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok

Čirý, bezbarvý až světle žlutý roztok, prakticky bez viditelných částic.

pH: 3,0–4,0

Osmolarita: cca 300 mosmol/l

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Norepinephrine Kabi je indikován u dospělých v naléhavých situacích jako prostředek pro obnovu krevního tlaku při akutní hypotenzi.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

### Dospělí

Po naředění dle doporučení uvedeném v bodě 6.6 je konečná koncentrace infuzního roztoku norepinefrinu 40 mg/l, což odpovídá norepinefrin-tartrátu 80 mg/l. Někteří lékaři mohou upřednostnit ředění na jiné koncentrace. Pokud se použije jiné ředění než 40 mg/l, před zahájením léčby pečlivě zkontrolujte výpočet rychlosti infuze.

### Počáteční rychlost infuze:

Počáteční rychlost infuze má být mezi 10 ml/hod a 20 ml/hod (0,16–0,32 ml/min). Což odpovídá 0,4 mg/hod až 0,8 mg/hod norepinefrinu (0,8 mg/hod až 1,6 mg/hod norepinefrin-tartrátu).

Někteří lékaři mohou chtít začít s nižší počáteční rychlostí infuze 5 ml/hod (0,08 ml/min), což odpovídá 0,2 mg/hod norepinefrinu (0,4 mg/hod norepinefrin-tartrátu).

### Titrace dávky:

Jakmile je zahájena infuze norepinefrinem, má být dávka titrována v krocích po 0,05–0,1 µg/kg/min norepinefrinu dle pozorovaného presorického účinku. Dávka potřebná k dosažení normálních hodnot krevního tlaku a jejich udržení je individuálně velmi proměnlivá. Cílem má být dosažení dolní hranice normálního systolického krevního tlaku (100–120 mmHg) nebo dosažení adekvátního průměrného arteriálního krevního tlaku (vyššího než 65–80 mmHg - v závislosti na stavu pacienta).

Tabulka 1 Titrace dávky infuzního roztoku norepinefrinu

<b>infuzní roztok norepinefrin 40 mg/l (40 µg/ml) norepinefrin</b>			
Tělesná hmotnost pacienta	Dávkování norepinefrinu (µg/kg/min)	Dávkování norepinefrinu (mg/hod)	Rychlost infuze (ml/hod)
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
	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

### Doba léčby a monitorování

S infuzí norepinefrinu je třeba pokračovat tak dlouho, dokud není dosaženo adekvátního krevního tlaku a perfuze tkání bez léčby. Po dobu léčby norepinefrinem má být pacient pečlivě sledován. Norepinefrin má

být podáván pouze zdravotnickými pracovníky, kteří jsou obeznámeni s jeho používáním a mají odpovídající vybavení pro adekvátní monitorování pacienta.

#### *Ukončení léčby*

Infuze norepinefrinu má být snižována postupně, protože rychlé vysazení může vést k akutní hypotenzi.

#### *Porucha funkce ledvin/jater*

S léčbou pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater nejsou žádné zkušenosti.

#### *Starší pacienti*

Obecně platí, že výběr dávky pro starší pacienty má být opatrný a začínat na spodní hranici dávkovacího rozmezí, aby se zohlednily vyšší frekvenci výskytu snížené funkce jater, ledvin nebo srdce a dalších onemocnění nebo jinou léčbu (viz bod 4.4).

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost norepinefrinu u dětí a dospívajících do věku 18 let nebyla stanovena. K dispozici nejsou žádná data.

#### Způsob podání

##### *Cesta podání*

Pouze k intravenóznímu podání po naředění.

Pokyny k naředění léčivého přípravku před podáním viz bod 6.6.

Infuze má mít řízenou rychlost pomocí injekční nebo infuzní pumpy nebo počítadla kapek.

Norepinephrine Kabi má být podáván jako naředěný roztok a má být podáván centrálním žilním katetrem. Pokud se nepoužije centrální žilní katetr, má být podána infuze norepinefrinu, je-li to možné, do velké žíly, zejména do předloketní žíly, aby se minimalizovalo riziko ischemické nekrózy (kůže, končetiny) (viz bod 4.4 Extravazace). Je-li to možné, je třeba se vyhnout katetrizační technice uvázání, protože brání průtoku krve kolem hadičky, což může způsobit stagnaci léčiva a jeho zvýšenou lokální koncentraci léčiva.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Hypotenze v důsledku deficitu krevního objemu (hypovolémie) (viz bod 4.4).
- Nepoužívejte s anestetiky jako je cyklopropan nebo halothan, protože to může způsobit závažné srdeční arytmie včetně fibrilace komor. Interakce viz bod 4.5.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Nepoužívejte neředěný.

Norepinefrin je kontraindikován u pacientů s hypotenzí způsobenou sníženým krevním objemem, s výjimkou naléhavých případů, kdy je třeba udržet průtok krve koronárních a mozkových tepen, dokud není dokončena léčba náhrady objemu krve (viz bod 4.3).

Norepinefrin má být používán pouze ve spojení s vhodnou náhradou objemu krve (viz bod 4.8).

Pokud se norepinefrin podává nepřetržitě k udržení krevního tlaku při absenci náhrady objemu krve, mohou nastat: těžká periferní a viscerální vazokonstrikce, snížená funkce ledvin a prokrvení, snížené vylučování moči, špatný systémový průtok krve navzdory „normálnímu“ krevnímu tlaku, tkáňová hypoxie a laktátová acidóza. Náhrada objemu krve může být podávána před a/nebo současně s tímto přípravkem, jestliže je ale ke zvýšení krevního objemu indikována plná krev nebo krevní plazma, podávejte samostatně (např. současně používejte Y-trubice a oddělené nádoby).

Dlouhodobé podávání jakéhokoli silného vazopresoru může vést k snížení objemu plazmy, kterou je třeba průběžně korigovat vhodnou substituční terapií tekutinou a elektrolyty. Pokud objemy plazmy nejsou korigovány, může se po přerušení infuze znovu objevit hypotenze nebo může být udržován krevní tlak s

rizikem závažné periferní a viscerální vazokonstrikce (např. snížená perfuze ledvin) se snížením krevního průtoku a tkáňovou perfuzí s následnou tkáňovou hypoxií a laktátovou acidózou a možným ischemickým poškozením, vzácně byla hlášena gangréna končetin.

Při infuzi norepinefrinu je třeba často kontrolovat krevní tlak a rychlost průtoku, aby nedošlo k hypertenzi, která může souviset s bradykardií, bolestmi hlavy a periferní ischemií, včetně vzácně se objevující gangrénou končetin. Extravazace může způsobit lokální nekrózu tkáně (viz bod „Extravazace“ níže).

Zvláštní opatrnosti je třeba věnovat u pacientů s koronární, mezenterickou nebo periferní vaskulární trombózou, protože norepinefrin může zvyšovat ischemii a rozšiřovat oblast infarktu, ledaže by bylo podání norepinefrinu dle ošetřujícího lékaře nezbytné jako život zachraňující výkon. Podobná opatrnost je nutná u pacientů s hypotenzí po infarktu myokardu a u pacientů s anginou, zejména s variantní Prinzmetalovou anginou pectoris a u pacientů s diabetem, hypertenzí nebo hypertyreózou.

Opatrnost se doporučuje u pacientů se závažnou dysfunkcí levé komory spojené s akutní hypotenzí. Podpůrná léčba má být zahájena současně s diagnostickým hodnocením. Norepinefrin má být vyhrazen pro pacienty s kardiogenním šokem a refrakterní hypotenzí, zejména u pacientů bez zvýšené systémové vaskulární rezistence.

Při výskytu poruch srdečního rytmu během léčby se musí snížit dávkování.

Při souběžném používání norepinefrinu se senzibilizátory srdce mohou nastat srdeční arytmie, a to je pravděpodobněji u pacientů s hypoxií nebo hyperkapnií.

Použití presorických aminů s chloroformem, enfluranem nebo jinými halogenovými anestetiky může způsobit závažně srdeční arytmie. Z důvodu možného zvýšeného rizika síňové fibrilace, má být norepinefrin používán s opatrností u pacientů, kteří dostávají tyto nebo jiné látky senzibilizující srdce nebo kteří vykazují hlubokou hypoxii nebo hyperkapnií (viz bod 4.5).

Použití s cyklopropanovými nebo halothanovými anestetiky je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Norepinefrin má být používán s krajní opatrností u pacientů, kteří dostávají inhibitory monoaminoxidázy (MAO) nebo do 14 dnů po ukončení léčby a u pacientů užívajících tricyklická antidepresiva, adrenergně-serotonergní léky nebo linezolid, protože může dojít k závažné a dlouhodobé hypertenzi (viz bod 4.5).

Zvláštní opatrnosti je třeba věnovat pacientům se selháním jater, těžkou renální dysfunkcí, ischemickou chorobou srdeční a zvýšeným nitrolebním tlakem. Předávkování nebo obvyklé dávkování u hypersenzitivních osob (např. u pacientů s hypertyreózou) může způsobit těžkou hypertenzi se silnými bolestmi hlavy, fotofobií, bodavou retrosternální bolest, bledost, intenzivní pocení a zvracení. Hypertenze může nakonec vést k akutnímu plicnímu edému, arytmii nebo srdeční zástavě.

U diabetiků se musí postupovat opatrně, protože norepinefrin zvyšuje hladinu glukózy v krvi (v důsledku glykogenolytického účinku v játrech a inhibice uvolňování inzulínu z pankreatu).

Starší pacienti mohou být obzvláště citliví na účinky norepinefrinu kvůli vyšší frekvenci výskytu jaterní, renální nebo srdeční dysfunkce a jiných onemocnění a jiné lékové terapii.

U dětí se užívání norepinefrinu nedoporučuje (viz bod 4.2 a 5.2).

Norepinefrin má být podáván pouze lékaři, kteří jsou obeznámeni se selektivními indikacemi pro jeho použití. Je-li to indikováno, musí být zavedena a udržována před a/nebo během léčby tímto produktem, substituční léčba krve nebo tekutin, společně s polohou na zádech a zvednutím dolních končetin. Při infuzi norepinefrinu je třeba často kontrolovat krevní tlak a rychlost průtoku, aby se vyhnulo hypertenzi. Proto je vhodné každé dvě minuty zaznamenávat krevní tlak od začátku podávání až po dosažení požadovaného krevního tlaku a poté každých pět minut, pokud se má v podání dále pokračovat. Při podávání norepinefrinu musí být rychlost průtoku neustále sledována a pacient nemá nikdy zůstat bez dozoru. Hypertenze nakonec může vést k akutnímu plicnímu edému, arytmii nebo srdeční zástavě.

Infuze norepinefrinu má být zastavena postupně, protože náhlé vysazení může vést ke katastrofálnímu poklesu krevního tlaku.

Vazopresorový účinek (vyplývající z adrenergního působení v cévách) lze snížit současným podáváním alfa-blokátoru, zatímco podání beta-blokátoru může mít za následek snížení stimulačního účinku přípravku na srdce a zvýšení hypertenzního účinku (redukcí arteriolární dilatace), který je výsledkem beta-1-adrenergní stimulace.

#### Extravazace:

Místo infuze se musí často kontrolovat, zda má volný průtok. Je třeba dbát, aby nedocházelo k extravazaci norepinefrin-tartrátu do tkání, které by způsobilo nekrózu tkání v důsledku vazokonstrikčního účinku léku. Vzhledem k vazokonstrikci žilní stěny provázené zvýšenou permeabilitou žilní stěny, což je přičítáno vasa vasorum, dochází k zblednutí tkání obklopujících infuzní žílu, což umožňuje částečný únik.

Ve vzácných případech to může vést k povrchovému odumírání, zejména během infuze do žil nohou u starších pacientů nebo u pacientů s obliterativní vaskulární chorobou. Pokud tedy dojde k zblednutí tkání, je třeba zvážit změnu místa infuze, aby mohly účinky lokální vazokonstrikce ustoupit. Je větší pravděpodobnost, že okluzivní cévní onemocnění (např. ateroskleróza, arterioskleróza, diabetická endarteritida, Buergerova choroba) se budou vyskytovat na dolních než na horních končetinách, proto se vyhněte užití žil na nohách u starších pacientů nebo u pacientů trpících více uvedenými onemocněními.

#### *DŮLEŽITÉ – Antidotum extravazální ischemie*

Aby se zabránilo odumírání a nekróze v oblastech, kde došlo k extravazaci, musí se oblast podání co nejdříve propláchnout 10–15 ml fyziologického roztoku obsahujícího 5–10 mg fentolaminu, adrenergního blokátoru. Má se používat injekční stříkačka s tenkou hypodermickou jehlou, kterou má být roztok volně infiltrován do oblasti, což lze snadno identifikovat podle chladného, tvrdého a bledého vzhledu. Jestliže je oblast infiltrována do 12 hodin, sympatická blokáda fentolaminem způsobuje okamžitě a nápadně lokální hyperemické změny. Fentolamin má být podán co nejdříve po zaznamenání extravazace a infuze má být zastavena.

#### Sodík:

Tento léčivý přípravek obsahuje 3,4 mg sodíku na ml, což odpovídá 0,17 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### Nevhodné kombinace:

- Těkavá halogenová anestetika: závažná ventrikulární arytmie (zvýšení srdeční vzrušivosti) (viz body 4.3 a 4.4).
- Imipraminová antidepresiva: paroxysmální hypertenze s možností arytmie (inhibice vstupu sympatomimetik do sympatických vláken).
- Serotoninergně-adrenergní antidepresiva: paroxysmální hypertenze s možností arytmie (inhibice vstupu sympatomimetik do sympatických vláken)
- Digitalisové glykosidy
- Levodopa
- Chlorfeniramin-hydrochlorid, tripelenamin-hydrochlorid a desipramin: výrazně zvyšují toxicitu norepinefrinu.
- Antihistaminika, protože některé mohou blokovat příjem katecholaminů periferními tkáněmi a zvyšovat toxicitu podaného norepinefrinu.

#### Kombinace vyžadující bezpečnostní opatření pro použití a přísný lékařský dohled (viz bod 4.4):

- Neselektivní inhibitory MAO: zvýšení vazopresorického účinku sympatomimetika, které je obvykle středně závažné.
- Selektivní inhibitory MAO-A: extrapolací z neselektivních inhibitorů MAO, riziko zvýšení vazopresorového účinku.
- Linezolid: extrapolací z neselektivních inhibitorů MAO, riziko zvýšení vazopresorového účinku.

Účinky norepinefrinu mohou být zesíleny guanethidinem, guanadrem, reserpinem, methyl dopou nebo tricyklickými antidepresivy, amfetaminem, doxapramem, mazindolem, alkaloidy rauwolfia.

Při podávání norepinefrinu s alfa a beta-blokátory je nutná opatrnost, protože může dojít k závažné hypertenzi.

Při užívání norepinefrinu s následujícími léky je nutná opatrnost, protože mohou zvýšit srdeční účinky: hormony štítné žlázy, srdeční glykosidy, antiarytmické látky.

Námelové alkaloidy (ergoloid mesyláty, ergotamin, dihydroergotamin, ergometrin, methylergometrin a metysergid) nebo oxytocin mohou zvyšovat vazopresorové a vazokonstrikční účinky.

Souběžné podávání propofolu a norepinefrinu může vést k syndromu infuze propofolu (PRIS).

Desmopresin nebo vasopresin: jeho antidiuretický účinek je snížen.

Lithium snižuje účinek norepinefrinu.

Infuzní roztoky norepinefrinu nemají být míseny s jinými léky (kromě těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6).

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Těhotenství

Norepinefrin může zhoršit perfuzi placenty a vyvolat fetální bradykardii. Může také vyvolat kontrakční účinek na dělohu v těhotenství a vést k asfyxii plodu v pozdní fázi těhotenství.

Je proto potřeba zvážit tato možná rizika pro plod proti potenciálním přínosům pro matku.

##### Kojení

Není známo, zda se tento lék vylučuje do lidského mateřského mléka. Obecně kojení není doporučováno během podávání norepinefrinu jako nouzové léčby akutní hypertenze.

##### Fertilita

Nebyly provedeny žádné studie shromažďující údaje o vlivu norepinefrinu na plodnost.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nejsou k dispozici nejsou žádné údaje. Nicméně řízení dopravních prostředků a obsluha strojů se nedoporučuje.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Tabulka 2 uvádí nežádoucí účinky, které se vyskytly po léčbě norepinefrinem. Tyto údaje byly do značné míry získány ze spontánních hlášení a vzhledem k problémům při výpočtu četnosti z hlášení je frekvence uvedených nežádoucích účinků „není známo“ (z dostupných údajů nelze určit). Nežádoucí účinky jsou uvedeny v sestupném pořadí podle frekvence v každé třídě orgánového systému (SOC).

**Tabulka 2** Nežádoucí účinky norepinefrinu ze spontánního hlášení

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky
Psychiatrické poruchy	Úzkost, nespavost, zmatenost, slabost, psychotický stav
Poruchy nervového systému	Přechodná bolest hlavy, třes
Poruchy očí	Akutní glaukom (velmi časté u pacientů s anatomickou predispozicí k uzavření iridokorneálního úhlu).
Srdeční poruchy	Bradykardie <sup>1</sup> , arytmie (viz bod 4.4), změny na EKG, tachykardie, kardiogenní šok, stresová kardiomyopatie, palpítace, vzestup kontraktility srdečního svalu v důsledku beta-adrenergního účinku na srdce (inotropní a chronotropní), akutní srdeční selhání

Cévní poruchy	Hypertenze (viz bod 4.4), periferní ischemie <sup>2</sup> včetně gangrény končetin, snížení plazmy při dlouhodobém používání
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dušnost, respirační nedostatečnost nebo obtíže
Gastrointestinální poruchy	Nauzea, zvracení
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Bledost, skarifikace kůže, namodralá barva kůže, návaly horka nebo zarudnutí kůže, kožní vyrážka, kopřivka nebo svědění
Poruchy ledvin a močového systému	Retence moči
Celkové poruchy a reakce v místě vpichu	Extravazace, nekróza v místě vpichu

<sup>1</sup> Bradykardie, pravděpodobně jako reflexní důsledek zvýšení krevního tlaku

<sup>2</sup> Ischemie, způsobená silným vazokonstrikčním účinkem a tkáňovou hypoxií

Může se objevit hypertenze, která může souviset s bradykardií, bolestmi hlavy a periferní ischemií, včetně gangrény končetin.

Kontinuální podávání vazopresoru k udržení krevního tlaku bez náhrady objemu krve může způsobit následující příznaky (viz bod 4.4):

- závažná periferní a viscerální vazokonstrikce
- snížení průtoku krve ledvinami
- snížení produkce moči
- hypoxie
- zvýšení hladiny laktátu v séru.

#### **Hlášení podezření na nežádoucí účinky**

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
 Šrobárova 48  
 100 41 Praha 10  
 Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

### Příznaky

Předávkování může vést k závažné hypertenzi, reflexní bradykardii, výraznému zvýšení periferní rezistence a snížení srdečního výdeje. Může být doprovázeno silnými bolestmi hlavy, krvácením do mozku, fotofobií, retrosternální bolestí, bledostí, horečkou, intenzivním pocením, plicním edémem a zvracením.

### Léčba

V případě náhodného předávkování, o čemž svědčí nadměrné zvýšení krevního tlaku, lék vysaďte a pacienta stabilizujte.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Srdeční terapie, adrenergní a dopaminergní látky, ATC kód: C01CA03

### Mechanismus účinku

Vaskulární účinky u klinicky obvykle používaných dávkách vyplývají ze současné stimulace alfa a beta adrenergních receptorů v srdci a cévním systému. S výjimkou srdce působí převážně na alfa receptory.

## Farmakodynamické účinky

To má za následek zvýšení síly (a v nepřítomnosti inhibice vagem), míru kontrakce myokardu. Zvyšuje se periferní odpor a zvyšuje se diastolický a systolický tlak.

## Klinická účinnost a bezpečnost

Zvýšení krevního tlaku může způsobit reflexní snížení srdeční frekvence.

Vazokonstrikce může mít za následek snížený průtok krve ledvinami, játry, kůží a hladkými svaly. Místní vazokonstrikce může způsobit hemostázu a/nebo nekrózu.

Účinek na krevní tlak zmizí 1–2 minuty po ukončení infuze.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Existují dva stereoisomery norepinefrinu, biologicky aktivní L-izomer je ten, který je přítomen v Norepinephrine Kabi.

### Absorpce:

- Subkutánní: špatné
- Perorálně: norepinefrin je po perorálním podání rychle inaktivován v gastrointestinálním traktu
- Po intravenózním podání má norepinefrin plazmatický poločas přibližně 1 až 2 minuty.

### Distribuce:

- Norepinefrin je rychle vylučován z plazmy kombinací zpětného vychytávání v buňkách a metabolismu. Hematoencefalickou bariérou neprostupuje snadno.

### Biotransformace:

- Methylace katechol-o-methyltransferázou
- Deaminace monoaminoxydázou (MAO)
- Konečným metabolitem obou je kyselina 4-hydroxy-3-methoxymandlová
- Meziprodukty metabolitů zahrnují normetanefrin a kyselinu 3,4-dihydroxymandlovou.

### Eliminace:

Norepinefrin je vylučován převážně jako glukuronidové nebo sulfátové konjugáty metabolitů v moči. Až 16 % intravenózní dávky se vylučuje v nezměněné formě močí pomocí metylovaných a deaminovaných metabolitů ve volných a konjugovaných formách.

### Pediatrická populace

Nejsou k dispozici žádná data o zkušenostech s farmakokinetickými studiemi u pediatrických věkových skupin.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Většina nežádoucích účinků, které lze připsat sympatomimetikům, je důsledkem nadměrné stimulace sympatického nervového systému prostřednictvím různých adrenergních receptorů.

Norepinefrin může zhoršit placentární perfúzi a vyvolat bradykardii u plodu. Může také vyvolat kontrakční účinek na dělohu a vést k asfyxii plodu v pozdní fázi těhotenství.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Chlorid sodný



Hydroxid sodný (k úpravě pH)  
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)  
Voda pro injekci

## 6.2 Inkompatibility

Norepinephrin Kabi se nesmí mísit s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6. Bylo nahlášeno, že infuzní roztoky obsahující norepinefrin-tartrát jsou inkompatibilní s následujícími látkami: soli železa, alkálie a oxidační činidla, barbituráty, chlorfeniramin, chlorothiazid, nitrofurantoin, novobiocin, fenytoin, hydrogenuhličitan sodný, jodid sodný, streptomycin, sulfadiazin, sulfafurazol.

## 6.3 Doba použitelnosti

2 roky

*Doba použitelnosti po otevření ampule:*

Přípravek musí být použit okamžitě po prvním otevření.

*Doba použitelnosti po naředění:*

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě 25 °C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání po naředění před použitím jsou odpovědností uživatele a normálně nemá být doba delší než 24 hodin při teplotě 2 až 8 °C, jestliže ředění neproběhlo v kontrolovaných a validovaných aseptických podmínkách.

## 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte ampule v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání po naředění léčivého přípravku viz bod 6.3.

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

Ampule z čirého skla třídy I obsahující 1 ml (ve velikostech balení 5, 10 nebo 50), 4 ml, 5 ml, 8 ml a 10 ml (ve velikostech balení 5 nebo 10) koncentráту.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pouze k jednorázovému použití.

Před použitím musí být roztok vizuálně zkontrolován. Roztok se nesmí používat, pokud má hnědou barvu nebo pokud obsahuje viditelné částice.

*Pokyny pro naředění:*

Buď přidejte 2 ml koncentráту do 48 ml ředidla pro podání pomocí injekční pumpy, nebo přidejte 20 ml koncentráту do 480 ml ředidla pro podání počítadla kapek. V obou případech je konečná koncentrace infuzního roztoku 40 mg/l norepinefrinu (což odpovídá 80 mg/l norepinefrinin-tartrátu). Lze použít i jiná ředění než 40 mg/l norepinefrinu (viz bod 4.2). Pokud se použije jiné ředění než 40 mg/l norepinefrinu, před zahájením léčby pečlivě zkontrolujte výpočet rychlosti infuze.

Lze použít následující ředidla:

roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9% w/v) s roztokem glukózy 50 mg/ml (5% w/v)

roztok glukózy 50 mg/ml (5% w/v)

roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9% w/v)

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Fresenius Kabi s.r.o., Na Strži 1702/65, Nusle, 140 00 Praha 4, Česká republika

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

78/137/20-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 11. 5. 2021

Datum posledního prodloužení registrace:

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

2. 12. 2021