

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Norepinephrine Kalceks 1 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje norepinephrinum 1 mg ve formě norepinephrini tartras.

Jedna ampulka obsahující 2 ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje norepinephrinum 2 mg ve formě norepinephrini tartras.

Jedna ampulka obsahující 4 ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje norepinephrinum 4 mg ve formě norepinephrini tartras.

Jedna ampulka obsahující 5 ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje norepinephrinum 5 mg ve formě norepinephrini tartras.

Jedna ampulka obsahující 8 ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje norepinephrinum 8 mg ve formě norepinephrini tartras.

Jedna ampulka obsahující 10 ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje norepinephrinum 10 mg ve formě norepinephrini tartras.

Po doporučeném naředění jeden ml obsahuje norepinephrinum 40 mikrogramů ve formě norepinephrini tartras.

Pomocná látka se známým účinkem:

8 ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 26,4 mg (neboli 1,12 mmol) sodíku.

10 ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 33 mg (neboli 1,40 mmol) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Čirý bezbarvý nebo nažloutlý roztok, prakticky bez viditelných částic.

pH 3,0-4,0.

Osmolalita: 260-310 mosm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Norepinephrine Kalceks 1 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok je indikován k léčbě dospělých v naléhavých situacích jako prostředek pro obnovu krevního tlaku při akutní hypotenzi.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Přidejte 2 ml Norepinephrinu Kalceks k 48 ml roztoku glukózy 50 mg/ml (5%) (nebo jinému roztoku pro ředění uvedenému v bodě 6.6) pro podání injekční pumpou. Finální koncentrace

infuzního roztoku je 80 mg/l norepinefrin-tartrátu, což odpovídá 40 mg/l norepinefrinu. Jestliže je použito jiné ředění než 40 mg/l norepinefrinu, před zahájením léčby pečlivě zkontrolujte výpočet rychlosti infuze.

Počáteční rychlost infuze

Počáteční rychlost infuze má být mezi 10 ml/h a 20 ml/h (0,16 až 0,32 ml/min). To je ekvivalent 0,8 mg/h až 1,6 mg/h norepinefrin-tartrátu (nebo 0,4 mg/h až 0,8 mg/h norepinefrinu).

Titrace dávky

Po zahájení infuze norepinefrinu má být dávka titrována podle 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 přiměřeného průměrného arteriálního krevního tlaku (vyššího než 65-80 mmHg – v závislosti na stavu pacienta).

Tabulka 1 Titrace dávky infuzního roztoku s norepinefrinem

Infuzní roztok s norepinefrinem 40 mg/l (40 µg/ml) norepinefrinu			
Tělesná hmotnost pacienta	Dávkování (µg/kg/min) norepinefrinu	Dávkování (mg/h) norepinefrinu	Rychlost infuze (ml/h)
40 kg	0,05	0,12	3,0
	0,1	0,24	6,0
	0,25	0,60	15,0
	0,5	1,2	30,0
	1	2,4	60
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

Trvání léčby a monitoring

Léčba norepinefrinem má trvat tak dlouho, dokud není udržován adekvátní krevní tlak a perfuze tkání bez léčby. Po dobu trvání léčby má být pacient pečlivě sledován. Norepinefrin má být podáván pouze zdravotnickými pracovníky, kteří jsou obeznámeni s jeho používáním a mají odpovídající zařízení pro adekvátní sledování pacienta.

Ukončení léčby

Infuze se musí vysazovat postupně, protože rychlé vysazení může vést k akutní hypotenzi.

Porucha funkce jater/ledvin

U pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin nejsou k dispozici žádné zkušenosti s léčbou.

Starší pacienti

Obecně má být dávka pro staršího pacienta volena s opatrností a začínat na spodní hranici dávkovacího rozmezí, aby se zohlednila vyšší frekvence výskytu snížené funkce jater, ledvin nebo srdce a dalších onemocnění nebo jiné lékové terapie.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku norepinefrinu u dětí mladších 18ti let nebyla stanovena. Žádná data nejsou k dispozici.

Způsob podání

Cesta podání

Intravenózní podání po zředění.

Norepinephrine Kalceks se má po naředění podávat prostřednictvím centrálního venózního katetru. Infuze má být podávána řízenou rychlostí buď injekční pumpou nebo infuzní pumpou nebo pomocí počítadla kapek.

Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Hypotenze způsobená deficitem krevního objemu (hypovolemie).

Nepoužívejte s anestetiky jako je cyklopropan nebo halothan. Interakce jsou uvedeny v bodě 4.5.

Použití presorických aminů během cyklopropanové nebo halothanové anestezie může vést k závažným srdečním arytmiím. Vzhledem k možnosti zvýšeného rizika fibrilace komor má být norepinefrin používán s opatrností u pacientů, kterým jsou podávány tyto nebo jakékoli jiné látky způsobující srdeční senzibilizaci nebo kteří mají hlubokou hypoxii či hyperkapnii.

U starších pacientů a pacientů s okluzivními chorobami je třeba se vyhnout podání do žil dolních končetin kvůli možné vazokonstrikci (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Nepoužívat neředěný.

Norepinefrin nemá být podáván pacientům s hypotenzí způsobenou sníženým objemem krve s výjimkou nouzových případů, kdy je třeba udržet perfuzi koronárních a cerebrálních tepen po dobu, než je dokončena objemová substituční terapie.

Norepinefrin se má používat pouze společně s příslušnými roztoky nahrazujícími objem krve.

Pokud je norepinefrin nepřetržitě podáván za účelem udržení krevního tlaku v nepřítomnosti náhrady krevního objemu, mohou nastat následující komplikace: těžká periferní a viscerální vazokonstrikce, snížená perfuze ledvin a produkce moči, špatný systémový krevní průtok navzdory „normálnímu“ krevnímu tlaku, tkáňová hypoxie a laktátová acidóza. Náhrada objemu krve má být podávána před a/nebo současně s tímto přípravkem, pokud je však ke zvýšení objemu krve indikována celá krev nebo krevní plazma, aplikujte je samostatně (např. pokud se podává současně, použijte trubici Y a oddělené nádoby).

Dlouhodobé podávání jakéhokoli silného vazopresoru může vést ke snížení objemu plazmy, které je nutno průběžně korigovat vhodnou terapií nahrazující tekutiny a elektrolyty. Pokud objemy plazmy nejsou korigovány, může se po přerušení infuze norepinefrinu vrátit hypotenze, nebo může být udržován krevní tlak za současného rizika závažné periferní a viscerální vazokonstrikce (např. snížení perfuze ledvin) s poklesem krevního průtoku a tkáňové perfuze a následnou tkáňovou hypoxií a laktátovou acidózou a možným ischemickým poraněním; zřídka byla hlášena gangréna končetin.

Při infuzi norepinefrinu je třeba často kontrolovat krevní tlak a průtok, aby nedošlo k hypertenzi, která může být spojena s bradykardií, bolestmi hlavy a periferní ischemií, včetně zřídka se objevující gangrény končetin. Extravazace může způsobit lokální nekrózu tkání (viz část „Extravazace“ níže).

Doporučuje se opatrnost u pacientů s velkou dysfunkcí levé komory spojenou s akutní hypotenzí. Je třeba zahájit podpůrnou léčbu současně s diagnostickým hodnocením. Norepinefrin má být vyhrazen pro pacienty s kardiogenním šokem a refrakterní hypotenzí, a to zejména pro pacienty bez zvýšeného systémového cévního odporu.

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

Pokud se norepinefrin používá ve spojení se senzibilizátory srdce, může se vyskytnout srdeční arytmie, která je pravděpodobnější u pacientů s hypoxií nebo hyperkapnií.

Zvláštní opatrnost je nutno dodržovat u pacientů s koronární, mezenterickou nebo periferní cévní trombózou, protože norepinefrin může prohloubit ischemii a rozšířit oblast infarktu. Avšak podle názoru ošetřujícího lékaře může být podávání norepinefrinu nezbytné pro záchranu života pacienta. Podobnou opatrnost je nutné zachovávat u pacientů s hypotenzí po infarktu myokardu, zejména s Prinzmetalovou variantní anginou pectoris, diabetem, hypertenzí nebo hypertyreózou (viz bod 4.8).

Zvláštní pozornost je třeba věnovat pacientům se selháním jater, těžkou renální dysfunkcí, ischemickými chorobami srdce a zvýšeným intrakraniálním tlakem. Předávkování nebo obvyklé dávky u hypersenzitivních osob (např. u pacientů s hypertyreózou) mohou způsobit vážnou hypertenzi se silnými bolestmi hlavy, fotofobií, bodavou bolestí v retrosternální oblasti, bledostí, intenzivním pocením a zvracením. Hypertenze může nakonec vést k akutnímu plicnímu edému, arytmii nebo srdeční zástavě.

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

Starší pacienti mohou být na účinky norepinefrinu zvláště citliví v důsledku vyšší frekvence výskytu jaterních, renálních nebo srdečních dysfunkcí a jiných onemocnění nebo jiné lékové terapie.

Použití norepinefrinu u dětí se nedoporučuje (viz body 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 před a/nebo během léčby tímto přípravkem zahájena a udržována vhodná substituční terapie krve nebo tekutin společně s uvedením pacienta do polohy na zádech se zvednutím nohou. Při infuzi norepinefrinu je třeba často kontrolovat krevní tlak a průtok, aby nedošlo

k hypertenzi. Je tedy žádoucí zaznamenávat krevní tlak každé dvě minuty od okamžiku zahájení podávání do dosažení požadovaného krevního tlaku, a poté každých pět minut, dokud podávání přípravku pokračuje. Rychlost průtoku musí být neustále sledována a pacient nemá být během léčby norepinefrinem nikdy bez dozoru. Hypertenze může nakonec vést k akutnímu plicnímu edému, arytmií nebo srdeční zástavě.

Infuze norepinefrinu má být ukončována postupně, protože náhlé zastavení může způsobit katastrofický pokles krevního tlaku.

Extravazace

Místo infuze se musí často kontrolovat, zda je průtok volný. Je třeba dbát, aby nedocházelo k extravazaci norepinefrinu do tkání, protože v důsledku vazokonstrikčního působení léku může dojít k místní nekróze. Zblednutí tkání kolem žíly, do které je podávána infuze, někdy bez zjevné extravazace je připisováno zúžení *vasa vasorum* provázeného zvýšenou permeabilitou žilní stěny umožňující určitý únik norepinefrinu. Ve vzácných případech to může vést k povrchnímu odumírání, zejména během infuze do žil dolních končetin u starších pacientů nebo u pacientů trpících okluzivní cévní chorobou. Proto pokud dojde ke zblednutí, je třeba zvážit změnu místa podání infuze tak, aby mohly účinky lokální vazokonstrikce ustoupit.

DŮLEŽITÉ – léčba ischemie vyvolané extravazací

Aby se předešlo poškození tkáně a nekróze v oblastech, kde došlo k extravazaci, musí se oblast podání injekce co nejrychleji propláchnout 10 až 15 ml fyziologického roztoku obsahujícího 5 až 10 mg fentolaminu, adrenergního blokačního činidla. Pro tento účel je potřeba použít injekční stříkačku s tenkou hypodermickou jehlou, aby byl roztok infiltrován do celé oblasti, která je snadno identifikovatelná svým chladným, tvrdým a bledým vzhledem. Sympatická blokáda fentolaminem způsobuje okamžité a nápadné místní hyperaemické změny, pokud je oblast infiltrována do 12 hodin. Fentolamin má být podán co nejdříve po zaznamenání extravazace a infuze norepinefrinu má být zastavena.

Pomocné látky

Ampulky obsahující 1 ml, 2 ml, 4 ml nebo 5 ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahují méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v ampulce, to znamená, že jsou v podstatě „bez sodíku“.

Jedna ampulka obsahující 8 ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 26,4 mg (1,12 mmol) sodíku, což odpovídá 1,32 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Jedna ampulka obsahující 10 ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 33 mg (1,40 mmol) sodíku, což odpovídá 1,65 % 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 halogenovaná anestetika: těžká komorová arytmie (zvýšení srdeční excitability).
- Imipraminová antidepresiva: paroxysmální hypertenze s možností arytmie (inhibice vstupu sympatomimetik do sympatických vláken).
- Serotoninergní-adrenergní antidepresiva: paroxysmální hypertenze s možností arytmie (inhibice vstupu sympatomimetik do sympatických vláken).
- Digitalisové glykosidy.
- Levodopa.
- Chlorfenamin-hydrochlorid, tripeleennamin-hydrochlorid a desipramin: významně zvyšují toxicitu norepinefrinu.
- Antihistaminika, protože některé mohou blokovat příjem katecholaminů periferními tkáněmi a zvyšovat toxicitu podaného norepinefrinu.

Použití presorických aminů s cyklopropanem, halothanem, chloroformem, enfluranem nebo jinými halogenovanými anestetiky může způsobit vážné srdeční arytmie; protože je zde možné zvýšení rizika fibrilace komor, má být norepinefrin používán s opatrností u pacientů, kterým jsou podávány tyto nebo jiné léky zvyšující sensibilitu srdce nebo u pacientů, u kterých se projevuje hluboká hypoxie nebo hyperkapnie.

Kombinace vyžadující opatrnost při používání

- Neselektivní inhibitory enzymu monoaminoxidázy (MAO): zvýšení presorického účinku sympatomimetik, které je obvykle středně závažné. Smí se používat pouze pod pečlivým lékařským dohledem
- Selektivní inhibitory MAO-A: na základě extrapolace podle neselektivních inhibitorů MAO, riziko zvýšení presorického účinku. Smí se používat pouze pod pečlivým lékařským dohledem.
- Linezolid: na základě extrapolace podle neselektivních inhibitorů MAO, riziko zvýšení presorického účinku. Smí se používat pouze pod pečlivým lékařským dohledem.

Norepinefrin má být používán s maximální opatrností u pacientů, kteří užívají inhibitory MAO nebo do 14 dnů od ukončení této léčby.

Účinky norepinefrinu mohou být zesíleny guanethidinem, guanadremem, reserpinem, methyldopou nebo tricyklickými antidepresivy, amfetaminem, doxapramem, mazindolem nebo alkaloidy z rauwolfie.

Při používání norepinefrinu spolu s alfa nebo beta blokátory je nutná opatrnost, protože může dojít k závažné hypertenzi.

Při používání norepinefrinu spolu s následujícími léky je potřebná opatrnost, protože může dojít k zesílení kardiálních účinků: hormony štítné žlázy, srdeční glykosidy, antiarytmika.

Námelové alkaloidy (kodergokrin-mesilát, ergotamin, dihydroergotamin, ergometrin, methylergometrin a methysergid) nebo oxytocin mohou zvýšit vazopresorické a vazokonstrikční účinky.

Současné podávání propofolu a norepinefrinu může vést ke vzniku syndromu propofolové infuze (PRIS).

Desmopresin nebo agripresin: jejich 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 poškozovat průtok krve placentou a vyvolávat bradykardii u plodu. Také může mít kontraktilní účinek na dělohu v těhotenství a vést k fetální asfyxii v pozdním 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. Protože se mnoho léků vylučuje do lidského mateřského mléka, je třeba k podávání norepinefrinu kojící ženě přistupovat s opatrností.

Fertilita

Nebyly provedeny žádné studie, které by shromážďovaly údaje o vlivu norepinefrinu na plodnost.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nejsou k dispozici žádné informace. Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů se proto nedoporučuje.

4.8 Nežádoucí účinky

Tabulka 2 uvádí nežádoucí účinky, které se vyskytly po léčbě norepinefrinem. Tato data byla z velké části shromážděna ze spontánního hlášení a vzhledem k problémům při výpočtu četnosti ze spontánního hlášení je frekvence uvedených nežádoucích účinků „neznámá“ (z dostupných údajů nelze určit). Nežádoucí účinky jsou uvedeny v sestupném pořadí frekvence v každé třídě orgánového systému (System Organ Class, SOC).

Tabulka 2 Nežádoucí účinky norepinefrinu zaznamenané prostřednictvím spontánního hlášení

Třída orgánového systému (SOC)	Nežádoucí účinky
Psychiatrické poruchy	Úzkost, nespavost, zmatenost, slabost, psychotický stav
Poruchy nervového systému	Přechodná bolest hlavy, tremor
Srdeční poruchy	Bradykardie ¹ , arytmie, změny v elektrokardiogramu, tachykardie, kardiogenní šok, stresová kardiomyopatie, palpitace, zvýšení kontraktility srdečního svalu v důsledku beta-adrenergního účinku na srdce (inotropie a chronotropie)
Cévní poruchy	Hypertenze, periferní ischemie ² včetně gangrény končetin, snížení plasmatického objemu při dlouhodobé aplikaci, ischemické poranění způsobené účinky silného vazokonstriktoru, které může mít za následek chladnost a bledost končetin
Gastrointestinální poruchy	Nauzea, zvracení
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Bledost, zjizvení kůže, namodralá barva kůže, návaly horka nebo zarudnutí kůže, vyrážka na kůži, kopřivka nebo svědění
Poruchy ledvin a močových cest	Retence moči
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dušnost
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Extravazace, nekróza v místě injekčního podání

¹ Bradykardie, pravděpodobně jako výsledek reflexního zvýšení krevního tlaku

² Ischemie, v důsledku silného vazokonstriktorního účinku a tkáňové hypoxie

Kontinuální podávání vazopresoru za účelem udržování krevního tlaku bez náhrady krevního objemu může vést k následujícím příznakům:

- závažná periferní a viscerální vazokonstrikce,
- pokles průtoku krve ledvinami,
- pokles produkce moči,
- hypoxie,
- zvýšení hladin laktátu v séru.

V případě hypersenzitivity nebo předávkování se mohou se zvýšenou frekvencí objevit následující účinky: hypertenze, fotofobie, retrosternální bolest, faryngeální bolest, bledost, intenzivní pocení a zvracení.

Vasopresorický účinek (vyplývající z adrenergního účinku na cévy) může být snížen současným podáváním alfa blokátoru (fentolamin-mesilátu), zatímco podávání beta blokátoru (propranololu) může vést ke snížení stimulačního účinku přípravku na srdce a zvýšení hypertenzního účinku (snížením arteriální dilatace), které jsou výsledkem beta-1 adrenergní stimulace.

Dlouhodobé podávání jakéhokoli silného vazopresoru může vést k vyčerpání objemu plazmy, který by měl být průběžně korigován vhodnou náhradou vody a elektrolytu. Pokud nejsou korigovány objemy plazmy, může se po přerušení infúze norepinefrinu znovu objevit hypotenze, nebo krevní tlak může být udržen s rizikem závažné periferní a viscerální vazokonstrikce se snížením průtoku krve.

Může se vyskytnout hypertenze, která může být spojena s bradykardií, bolestí hlavy a periferní ischemií, včetně gangrény končetin.

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky

Předávkování může mít za následek bolest hlavy, těžkou hypertenzi, reflexní bradykardii, výrazné zvýšení periferní rezistence a snížení srdečního výdeje. Může být doprovázeno prudkými 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, přerušte podávání léku, dokud se stav pacienta nestabilizuje.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Norepinefrin má velmi silný účinek na alfa receptory a mírnější účinek na beta-1 receptory. Norepinefrin způsobuje generalizovanou vazokonstrikci, s výjimkou koronárních cév, které se nepřímo rozšiřují zvýšením spotřeby kyslíku. To má za následek zvýšení síly a (v nepřítomnosti vagální inhibice) rychlosti kontrakce myokardu. Zvyšuje se periferní odpor a vzrůstá diastolický a systolický tlak.

Vaskulární účinky norepinefrinu v obvykle klinicky používaných dávkách jsou výsledkem současné stimulace alfa a beta adrenergních receptorů v srdci a cévním systému. S výjimkou srdce je jeho účinek převážně na alfa receptory. To má za následek zvýšení síly a (v nepřítomnosti vagální inhibice) rychlosti kontrakce myokardu. Zvyšuje se periferní odpor a vzrůstá diastolický a systolický tlak.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Existují dva stereoisomery norepinefrinu, v přípravku Norepinephrine Kalceks 1 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok je přítomen biologicky aktivní L-isomer.

Absorpce

- Subkutánní: špatná.
- Perorální: Norepinefrin je po perorálním podávání rychle deaktivován v gastrointestinálním traktu.
- Plazmatický poločas norepinefrinu po intravenózním podání je přibližně 1 až 2 minuty.

Distribuce

Norepinefrin je z plazmy rychle odstraňován kombinací zpětného vychytávání v buňkách a metabolismu. Hematoencefalickou bariérou neprochází snadno.

Biotransformace

- Methylace prostřednictvím katechol-O-methyltransferázy.
- Deaminace prostřednictvím monoaminoxidázy (MAO).
- Konečným metabolitem je v obou případech kyselina 4-hydroxy-3-methoxymandlová.
- Intermediární metabolity zahrnují normetanefrin a 3,4-dihydroxymandlovou kyselinu.

Eliminace

Norepinefrin je eliminován převážně ve formě konjugátů metabolitů s glukuronidy nebo sírany do moče.

Až 16 % intravenózní dávky se vylučuje v nezměněné formě močí pomocí methylovaných a deaminovaných metabolitů ve volných a konjugovaných formách.

Pediatrická populace

Nejsou k dispozici žádné údaje z farmakokinetických studií u pediatrické populace.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Většina nežádoucích účinků přičítaných sympatomimetikům je výsledkem nadměrné stimulace sympatického nervového systému různými adrenergními receptory.

Norepinefrin může poškozovat průtok krve placentou a vyvolávat bradykardii u plodu. Také může mít kontraktilní účinek na dělohu v těhotenství a vést k fetální asfyxii v pozdním těhotenství.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Uvádí se, že infuzní roztoky obsahující norepinefrin-tartarát jsou inkompatibilní s následujícími látkami: soli železa, alkalické a oxidující látky, barbituráty, chlorfenamin, chlorothiazid, nitrofurantoin, novobiocin, fenytoin, hydrogenuhličitan sodný, jodid sodný, streptomycin, sulfadiazin, sulfafurazol.

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená ampulka

1 ml, 2 ml: 18 měsíců
4 ml, 5 ml, 8 ml, 10 ml: 2 roky

Doba použitelnosti po otevření ampulky

Po otevření má být roztok naředěn okamžitě.

Doba použitelnosti po naředění

Chemická a fyzikální stabilita po naředění před použitím byla prokázána po dobu 48 hodin při teplotě 25 °C a při 2-8 °C, pokud byl přípravek naředěn na koncentraci 4 mg/l nebo 40 mg/l norepinefrinu v roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo v roztoku glukózy 50 mg/ml (5%) nebo v roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) s glukózou 50 mg/ml (5%).

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po naředění před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 24 hodin při 2-8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

Uchovávejte ampulky v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

1 ml, 2 ml, 4 ml, 5 ml, 8 ml nebo 10 ml roztoku naplněného v bezbarvých ampulkách s označením bodu zlomu. Ampulky jsou uloženy do vložky a vloženy do krabičky.

Velikost balení: 5 nebo 10 ampulek

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pouze k jednorázovému použití. Veškerý nepoužitý obsah zlikvidujte.

Před použitím roztok vizuálně zkontrolujte. Roztok nesmí být použit, pokud obsahuje viditelné/pevné částice.

Nepoužívejte roztok pro infuzi, pokud má hnědou barvu.

Před použitím nařeďte:

- roztokem glukózy 50 mg/ml (5%) nebo
- roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo
- roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) s glukózou 50 mg/ml (5%).

Buď přidejte 2 ml koncentrátu ke 48 ml roztoku glukózy 50 mg/ml (5%) (nebo k některému z roztoků k ředění zmíněných výše) pro podávání stříkačkovou pumpou, nebo přidejte 20 ml koncentrátu ke 480 ml roztoku glukózy 50 mg/ml (5%) (nebo k některému z roztoků k ředění zmíněných výše) pro podávání pomocí počítadla kapek. V obou případech je konečná koncentrace infuzního roztoku 40 mg/l norepinefrinu (což je ekvivalent 80 mg/l norepinefrin-tartarátu). Lze také použít jiná ředění než 40 mg/l norepinefrinu (viz bod 4.2). Pokud se použijí jiná ředění než 40 mg/l norepinefrinu, před zahájením léčby pečlivě zkontrolujte výpočet rychlosti infuze.

Tento přípravek lze podávat z infuzních vaků z polyvinylchloridu (PVC), ethylenvinylacetátu (EVA) nebo polyethylenu (PE).

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E , Rīga, LV-1057, Lotyšsko

Tel.: +371 67083320

E-mail: kalceks@kalceks.lv

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

78/205/19-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. 06. 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

7. 7. 2022