

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Noradrenalin Léčiva 1 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna 1ml ampulka obsahuje norepinephrinum 1,000 mg ve formě norepinephrini tartras 1,8872 mg.
Pomocné látky se známým účinkem: disiřičitan sodný 1,823 mg, sodík (0,49 mg = 0,02 mmol)

Jedna 5ml ampulka obsahuje norepinephrinum 5,000 mg ve formě norepinephrini tartras 9,436 mg.
Pomocné látky se známým účinkem: disiřičitan sodný 9,115 mg, sodík (2,45 mg = 0,10 mmol)

Jedna 10ml ampulka obsahuje norepinephrinum 10,000 mg ve formě norepinephrini tartras 18,872 mg.
Pomocné látky se známým účinkem: disiřičitan sodný 18,230 mg, sodík (4,90 mg = 0,20 mmol)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.
Popis přípravku: Čirý bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Profylaxe nebo terapie akutní hypotenze, event. terapie šokových stavů (nereagujících na doplnění objemu tekutinami při infarktu myokardu, traumatu, sepsi, selhání ledvin, srdečních operacích, chronické srdeční dekompenzaci, intoxikaci léky, anafylaktické reakci apod.).
Norepinefrin je vhodný pro děti i dospělé pouze pro krátkodobé použití.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávkování je individuální, podává se průměrně 0,1 mg na 10 kg tělesné hmotnosti v průběhu 1 až 2 hodin.

Dospělým se podává zpočátku 0,5-1 µg/min, rychlost podávání upravujeme podle výše krevního tlaku, udržovací dávka je 2-12 µg/min.

Pacientům s refrakterním šokem je možno podat až 30 µg/min.

Pediatrická populace

Dětem se podává 0,1 µg/kg/min, nejvýše 1 µg/kg/min podle výše krevního tlaku.

Způsob podání

Norepinefrin se podává výhradně v intravenózní infuzi, ředí se 5% glukózou, event. 5% glukózou ve fyziologickém roztoku (glukóza zabraňuje oxidaci, která by snížila účinnost přípravku).

Infuze má být podána do velkých žil nebo přímo do centrální cirkulace.

Přípravek Noradrenalin Léčiva lze přidat k místním infiltračním anestetikům v koncentraci 1:200 000.

4.3 Kontraindikace

Přípravek Noradrenalin Léčiva se nesmí používat u pacientů s:

- hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- subaortální stenózou,
- feochromocytomem,
- tachyarytmií nebo fibrilací komor,
- hypertenzí.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek Noradrenalin Léčiva má být používán s opatrností u pacientů s:

- hypertyreózou,
- glaukomem s uzavřeným úhlem,
- adenomem prostaty se zbytkovou tvorbou moči,
- paroxysmální tachykardií,
- vysokou rychlostí fibrilací síní,
- koronárním a srdečním onemocněním,
- cor pulmonale,
- závažným poškozením funkce ledvin,
- sklerotickými změnami v cévách.

U pacientů s nekompenzovaným snížením plazmatického objemu může dojít k těžké viscerální a periferní vazokonstrikci s rizikem sníženého přívodu krve (např. snížený průtok krve ledvinami) a poškození tkáně laktacidózou. Před podáním norepinefrinu je proto nutné upravit rovnováhu tekutin.

Při hypovolémii je třeba před podáním norepinefrinu doplnit krevní objem. Během léčby norepinefrinem je třeba udržovat normovolémii.

U pacientů s vrozenými srdečními vadami s levo-pravým zkratem, např. přetrvávající foramen ovale, porucha síňového septa nebo defekt septa komor, může zvýšení plicní cévní rezistence způsobené norepinefrinem způsobit zkrat pravo-levý (reverzní zkrat, Eisenmengerův syndrom).

Při infarktu myokardu mohou vyšší dávky norepinefrinu vést k ischemii myokardu zvýšením potřeby kyslíku.

Norepinefrin rovněž urychluje vedení vzruchu myokardem a zvyšuje aktivitu ektopických pacemakerů.

Je třeba se vyvarovat extravasálního podání, které může vést k nekróze tkání.

V průběhu léčby je nutné monitorování krevního tlaku, tepové frekvence, funkce ledvin, event. EKG.

K intravenózní infuzi. Nesmí být podán subkutánně, intramuskulárně nebo intraarteriálně.

Je třeba dbát opatrnosti u pacientů s nestabilním metabolismem při diabetu mellitu a hypokalemii.

Tento přípravek obsahuje disiričitan sodný, který vzácně vyvolává bronchospasmus (zúžení průdušek) a hypersenzitivní reakce v podobě zvracení, průjmu, sípání, akutního astmatického záchvatu, poruchy vědomí nebo šoku, zejména u bronchiálních astmatiků.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Inhalační anestetika: Současné používání s inhalačními anestetiky, zvláště halothanem, může zvýšit riziko srdečních arytmií.

Tricyklická antidepresiva a maprotilin mohou potencovat kardiovaskulární účinky norepinefrinu vedoucí k těžké hypertenzi, hyperpyrexii, tachykardii a arytmiím.

Současné podávání s β -blokátory může způsobit snížení jejich účinku nebo zmírnění hypertenzního účinku norepinefrinu.

Kokain i jen lokálně podaný může potencovat kardiovaskulární účinky norepinefrinu.

Současné používání s alfa-blokátory (např. haloperidol) antagonizuje periferní vazokonstrikci vyvolanou norepinefrinem (vedoucí k hypotenzii).

Proarytmické látky: Současné používání s proarytmiky (jako jsou přípravky s digoxinem a léky, které mohou vést k hypokalemii, jako jsou diuretika, kromě kalium-šetřících) může zvýšit tendenci ke vzniku srdečních arytmií.

Kalium-šetřící diuretika: Vaskulární odpověď na norepinefrin může být snížena.

Současná aplikace námelových alkaloidů (zvláště ergotaminu) může vést k významnější vazokonstrikci s rizikem ischemie až gangrény. Tyto látky a též oxytocin mohou též zvyšovat presorický účinek norepinefrinu (vedoucí až k mozkovému krvácení).

Inhibitory monoaminoxidázy (MAO) a katechol-O-methyl transferázy (COMT) a selegilin prodlužují a zesilují presorické účinky a kardiální stimulaci norepinefrinu, což může vyvolat bolesti hlavy, zvracení, arytmie (výjimečně až těžkou hypertenzní a hyperpyretickou krizi).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nebyly provedeny žádné kontrolované studie u těhotných a kojících žen.

Léčivá látka prochází placentární bariérou a může snížit průtok krve placentou.

Dostupné údaje poukazují na kontraktilní účinek norepinefrinu na dělohu a vazokonstrikci dělohy.

Norepinefrin se má používat během těhotenství pouze tehdy, pokud potenciální prospěch matky převyšuje možné riziko pro plod.

Kojení

Není známo, zda norepinefrin přechází do mateřského mléka.

Vzhledem k tomu, že se však po perorálním požití prakticky nevstřebává, ovlivnění kojeného dítěte není pravděpodobné. Navíc se norepinefrin velmi rychle inaktivuje a eliminuje, proto není nutné, aby matka, které byl aplikován norepinefrin, přerušila kojení.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vzhledem k indikacím přípravku není vyžadována plná pozornost pacienta.

4.8 Nežádoucí účinky

Možné nežádoucí účinky vznikají důsledkem sympatomimetického účinku a jsou většinou příznaky nadměrně vysoké dávky nebo příliš rychlého intravenózního podání.

V následující tabulce jsou shrnuty nežádoucí účinky norepinefrinu v běžném dávkování rozdělené do skupin podle terminologie MedDRA s uvedením frekvence výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit):

MedDRA třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Srdeční poruchy	Časté	Arytmie, tachykardie, bradykardie, stenokardie
	Není známo	Stresová kardiomyopatie, palpitace
Poruchy nervového systému	Časté	Bolesti hlavy
	Méně časté	Nervozita
	Není známo	Třes
Gastrointestinální poruchy	Časté	Nauzea, zvracení
	Není známo	Hypersalivace
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Není známo	Bledost, hyperhidróza
Cévní poruchy	Časté	Hypertenze, hypotenze
	Není známo	Periferní ischemie, která může vést ke gangréně končetin
Poruchy imunitního systému	Není známo	Alergická reakce na disiřičitan sodný*
Poruchy metabolismu a výživy	Není známo	Hyperglykemie, metabolická acidóza
Psychiatrické poruchy	Méně časté	Neklid
	Není známo	Úzkost

*s poruchami vědomí nebo šokem

Při podávání vysokých dávek se mohou objevit anginózní obtíže, dušnost, bradykardie i tachykardie, hypotenze i hypertenze, palpitace, komorové arytmie.

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: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Nejvýraznějším projevem je těžší forma akutní hypertenze. Protože efekt účinné látky je krátkodobý, většinou vystačíme s omezením rychlosti infuzního podávání, popřípadě infuzi přerušíme. Nedojde-li přesto k dostatečnému poklesu krevního tlaku, je možné podat krátkodobě působící α -adrenergní blokátory.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Adrenergní a dopaminergní látky

ATC kód: C01CA03

Norepinefrin stimuluje alfa- i beta-adrenergní receptory a to v závislosti na podané dávce.

V dávce do 2 $\mu\text{g}/\text{min}$ vyvolává především zvýšené vychytávání draslíku do buněk kosterní svaloviny, aktivaci glykogenolýzy v játrech a středně zvětšuje sílu a frekvenci srdečních stahů.

V dávkách 4-10 $\mu\text{g}/\text{min}$ zůstávají stejné účinky na kosterní svalovinu, hladkou svalovinu dělohy a respiračního traktu, aktivace glykogenolýzy v játrech, zesilují se účinky na srdce a přidávají se slabé účinky na většinu inervované cévní a pilomotorické hladké svaloviny (vazokonstrikce, mydriáza apod.).

V dávkách nad 10 $\mu\text{g}/\text{min}$ zůstávají stejné účinky na kosterní svalovinu, na hladkou svalovinu dělohy, respiračního traktu a na srdce, aktivace glykogenolýzy v játrech, výrazně se zesilují účinky na veškerou cévní a pilomotorickou hladkou svalovinu, dochází ke zvýšení celkového periferního odporu (systolického a diastolického tlaku), ke zvýšené agregaci trombocytů a k inhibici lipolýzy v tukových buňkách.

Při dalším zvyšování dávky dochází k vazokonstrikci v kožních cévách a ve splanchnické oblasti, vedoucí až k ischemii ve splanchnické oblasti (může tak být usnadněna bakteriální translokace ze střeva), dochází k poklesu střevní motility a průtoku krve ledvinami (zvyšuje se renální cévní resistance, perfuze ledvin u hypotenzních pacientů může ve skutečnosti paradoxně stoupnout, protože norepinefrin rovněž zvyšuje systolický krevní tlak).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po intravenózním podání je norepinefrin rychle enzymaticky inaktivován v plazmě, v játrech a v ledvinách MAO (monoaminoxidázou) a COMT (catechol-O-metyltransferázou) na inaktivní metabolity. Jeho biologický poločas je proto jen asi 1 minuta (celkové trvání jeho účinku 1-2 minuty). Prochází placentární, ale nikoli hematoencefalickou bariérou. Vylučuje se z 95 % močí ve formě metabolitů.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita (LD_{50}) u potkana i.v. je 0,1 mg/kg.

Dlouhodobé studie kancerogenity a mutagenity nebyly prováděny.

Studie reprodukční toxicity u zvířat nebyly provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Disiřičitan sodný (E223), dihydrát dinátrium-edetátu, voda pro injekci.

6.2 Inkompatibility

V roztocích s alkalickým pH se léčivá látka inaktivuje.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při 25 °C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po naředění do infuze jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte ampulku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Druh obalu: ampulka, vhodná vložka s přepážkami, krabička.
Velikost balení: 5× 1 ml, 5× 5 ml, 5× 10 ml a 10× 10 ml.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

78/033/69-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 1969

Datum posledního prodloužení registrace: 15. 4. 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

19. 9. 2022