

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Noradrenalin Sintetica 0,1 mg/ml raztopina za infundiranje
Noradrenalin Sintetica 0,2 mg/ml raztopina za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Noradrenalin Sintetica 0,1 mg/ml

1 mililiter raztopine za infundiranje vsebuje 0,2 mg noradrenalinijevega tartrata, kar ustreza 0,1 mg baze noradrenalina. Ena 50 ml viala vsebuje 10 mg noradrenalinijevega tartrata, kar ustreza 5 mg baze noradrenalina.

Noradrenalin Sintetica 0,2 mg/ml

1 mililiter raztopine za infundiranje vsebuje 0,4 mg noradrenalinijevega tartrata, kar ustreza 0,2 mg baze noradrenalina. Ena 50 ml viala vsebuje 20 mg noradrenalinijevega tartrata, kar ustreza 10 mg baze noradrenalina.

Pomožna snov z znanim učinkom:

1 mililiter raztopine za infundiranje vsebuje 0,14 mmol (ali 3,3 mg) natrija.
Ena 50 ml viala vsebuje 7,19 mmol (ali 165,3 mg) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za infundiranje
bistra, brezbarvna raztopina
pH 3,0-4,5
osmolarnost: 250-350 mOsm/kg

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Uporaba tega zdravila je indicirana pri odraslih kot nujen ukrep za dvig krvnega tlaka v primerih akutne hipotenzije.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Pot uporabe:

Za intravensko uporabo.

Odmerjanje:

Odrasli

Začetni odmerek:

Začetni odmerek mora biti pri bolniku s telesno maso 70 kg od 0,4 mg do 0,8 mg baze noradrenalina/uro (od 0,8 do 1,6 mg noradrenalinijevega tartrata/uro). Nekateri zdravniki uvodoma raje uporabijo manjši odmerek 0,2 mg baze noradrenalina/uro (0,4 mg noradrenalinijevega tartrata/uro).

Titriranje odmerka:

Ko je infuzija noradrenalina vzpostavljena, je treba odmerek titrirati v korakih od 0,05 do 0,1 µg/kg/min baze noradrenalina glede na opaženi učinek na krvni tlak. Odmerek, potreben za doseganje in vzdrževanje normotenzije, se od posameznika do posameznika zelo razlikuje. Cilj mora biti vzpostavitev normalnega sistoličnega krvnega tlaka (100-120 mmHg) oziroma ustreznega srednjega arterijskega krvnega tlaka (več kot 65-80 mmHg – odvisno od bolnikovega stanja).

Noradrenalin 0,1 mg/ml raztopina za infundiranje 50-ml viala, ki vsebuje 5 mg baze noradrenalina			
Bolnikova telesna masa	Odmerjanje (µg/kg/min) baze noradrenalina	Odmerjanje (mg/uro) baze noradrenalina	Hitrost infundiranja (ml/uro)
50 kg	0,05	0,15	1,5
	0,1	0,3	3
	0,25	0,75	7,5
	0,5	1,5	15
	1	3	30
60 kg	0,05	0,18	1,8
	0,1	0,36	3,6
	0,25	0,9	9
	0,5	1,8	18
	1	3,6	36
70 kg	0,05	0,21	2,1
	0,1	0,42	4,2
	0,25	1,05	10,5
	0,5	2,1	21
	1	4,2	42
80 kg	0,05	0,24	2,4
	0,1	0,48	4,8
	0,25	1,2	12
	0,5	2,4	24
	1	4,8	48
90 kg	0,05	0,27	2,7
	0,1	0,54	5,4
	0,25	1,35	13,5
	0,5	2,7	27
	1	5,4	54

Noradrenalin 0,2 mg/ml raztopina za infundiranje 50-ml viala, ki vsebuje 10 mg baze noradrenalina			
Bolnikova telesna masa	Odmerjanje (µg/kg/min) baze noradrenalina	Odmerjanje (mg/uro) baze noradrenalina	Hitrost infundiranja (ml/uro)
50 kg	0,05	0,15	0,75
	0,1	0,3	1,5
	0,25	0,75	3,75
	0,5	1,5	7,5
	1	3	15
60 kg	0,05	0,18	0,9
	0,1	0,36	1,8
	0,25	0,9	4,5
	0,5	1,8	9
	1	3,6	18

70 kg	0,05	0,21	1,05
	0,1	0,42	2,1
	0,25	1,05	5,25
	0,5	2,1	10,5
	1	4,2	21
80 kg	0,05	0,24	1,2
	0,1	0,48	2,4
	0,25	1,2	6
	0,5	2,4	12
	1	4,8	24
90 kg	0,05	0,27	1,35
	0,1	0,54	2,7
	0,25	1,35	6,75
	0,5	2,7	13,5
	1	5,4	27

Bolniki z okvaro ledvic ali jeter:

Izkušenj z zdravljenjem bolnikov z okvaro ledvic ali jeter ni.

Starejši bolniki:

Enako kot za odrasle, vendar glejte poglavje 4.4.

Pediatrična populacija:

Varnost in učinkovitost zdravila Noradrenalin Sintetica pri otrocih in mladostnikih nista bili ugotovljeni.

Trajanje zdravljenja in nadziranje:

Zdravilo Noradrenalin Sintetica je treba uporabljati, dokler bolnik potrebuje podporo z vazoaktivno učinkovino. Bolnika je treba med celotnim trajanjem zdravljenja skrbno nadzorovati. Krvni tlak je treba med celotnim trajanjem zdravljenja skrbno nadzorovati.

Prenehanje zdravljenja:

Infundiranje zdravila Noradrenalin Sintetica je treba zmanjševati postopoma, kajti nenadna prekinitve lahko povzročijo akutno hipotenzijo.

Način uporabe:

Raztopino noradrenalina za infundiranje je treba infundirati intravensko. Da bi preprečili ishemično nekrozo (koža, udi), je treba kanilo za infundiranje namestiti v dovolj veliko veno ali uporabiti centralni venski dostop.

Infundiranje mora potekati z nadzorovano hitrostjo z uporabo injekcijske črpalke ali infuzijske črpalke ali števca kapljic.

Raztopine za infundiranje se pred uporabo ne sme razredčiti, ker je že pripravljena za uporabo.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Hipotenzija zaradi pomanjkanja volumna krvi (hipovolemija).
- Uporaba presorskih aminov je med anestezijo s ciklopropanom ali halotanom kontraindicirana, ker lahko povzročijo resne motnje srčnega ritma, vključno s fibrilacijo prekatov.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Noradrenalin Sintetica smejo dajati le zdravstveni delavci, ki so dobro seznanjeni z njegovo uporabo.

Opozorila

- Noradrenalin je kontraindiciran pri bolnikih, hipotenzivnih zaradi hipovolemije, a kljub temu pride v poštev kot kratkoročen nujni ukrep za podporo prekrvitvi skozi koronarne in možganske arterije, dokler ni mogoče vzpostaviti transfuzije krvi ali infundiranja raztopine.
- Noradrenalin se sme uporabljati le ob ustreznem nadomeščanju krvnega volumna.
- Med infundiranjem noradrenalina je treba pogosto kontrolirati krvni tlak in hitrost pretoka, da bi preprečili hipertenzijo.
- Zdravila za injiciranje je vedno treba pregledati in se jih ne sme uporabiti, če vsebujejo delce ali so spremenjene barve.

- Tveganje za ekstravazacijo:
Mesto infundiranja je treba pogosto kontrolirati in se prepričati, da je pretok prost. Pozornost je treba nameniti preprečitvi ekstravazacije, ki bi povzročila nekrozo tkiv okoli vene, uporabljene za injiciranje. Zaradi vazokonstrikcije venske stene in povečane prepustnosti se lahko pojavi pronicanje noradrenalina v tkiva okrog vene, uporabljene za infundiranje; to lahko povzroči pobledelost tkiv, ki ni posledica očitne ekstravazacije. Če se pojavi pobledelost, je zato treba razmisliti o zamenjavi mesta infundiranja, da bi tako omogočili izginotje učinkov lokalne vazokonstrikcije.

- Zdravljenje ishemije zaradi ekstravazacije:
V primeru pronicanja zdravila zunaj žile ali injiciranja ob veno se lahko pojavi uničenje tkiva, ki je posledica vazokonstriktorskega delovanja zdravila na žile. Mesto injiciranja je treba čim prej sprati z 10 do 15 ml fiziološke raztopine, ki vsebuje od 5 do 10 mg fentolamin mezilata. V ta namen je treba uporabiti brizgo s tanko iglo in injicirati lokalno.

Previdnostni ukrepi

Previdnost in strogo upoštevanje indikacije sta potrebna v primeru:

- Hujše disfunkcije levega prekata, povezane z akutno hipotenzijo. Podporno zdravljenje je treba uvesti sočasno z diagnostičnim ovrednotenjem. Noradrenalin mora biti pridržan za bolnike s kardiogenim šokom in neodzivno hipotenzijo, zlasti za tiste brez zvišane sistemske žilne upornosti. Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih s koronarno, mezenterično ali periferno žilno trombozo, ker noradrenalin lahko poveča ishemijo in poveča območje infarkta. Podobna previdnost je potrebna pri bolnikih s hipotenzijo po miokardnem infarktu in pri bolnikih s Prinzmetalovo variantno angino pectoris.
- Če se med zdravljenjem pojavijo motnje srčnega ritma, je treba odmerek zmanjšati.
- Previdnost je priporočljiva pri bolnikih s hipertiroidizmom ali sladkorno boleznijo.
- Starejši bolniki so lahko še posebej občutljivi na učinke noradrenalina.

Infundiranje noradrenalina je treba izvajati ob stalnem nadzoru krvnega tlaka in srčne frekvence.

Dolgotrajna uporaba katerega koli močnega vazopresorja lahko povzroči zmanjšanje volumna plazme in to je treba stalno korigirati z ustreznim terapevtskim nadomeščanjem tekočine in elektrolitov. Če volumen plazme ni korigiran, se lahko po prenehanju infuzije hipotenzija ponovi, ali pa se krvni tlak vzdržuje ob tveganju za hudo periferno in visceralno vazokonstrikcijo (npr. zmanjšana perfuzija ledvic) z zmanjšanjem pretoka krvi in tkivne perfuzije, posledično tkivno hipoksijo in laktacidozo in možno ishemično okvaro.

Vazopresorski učinek (ki je posledica adrenergičnega delovanja v žilju) je mogoče zmanjšati s sočasno uporabo alfa-blokatorjev, medtem ko lahko uporaba beta-blokatorjev povzroči zmanjšanje stimulacijskega učinka zdravila na srce in poveča hipertenzivni učinek (z zmanjšanjem arteriolne dilatacije), ki je posledica stimulacije adrenergičnih receptorjev beta-1.

Če je treba noradrenalin dajati sočasno s polno krvjo ali plazmo, je slednji treba dati v ločenem sistemu.

Zdravilo vsebuje 165,3 mg natrija na 50-ml vialo, kar je enako 8,3 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Nepriporočljive kombinacije

- Hlapni halogenski anestetiki: huda prekatna motnja srčnega ritma (povečanje vzdražljivosti srca).
- Imipraminski antidepresivi: paroksizmalna hipertenzija z možnostjo motenj srčnega ritma (zavrtje vstopanja simpatomimetikov v simpatična vlakna).
- Serotoninergični-adrenergični antidepresivi: paroksizmalna hipertenzija z možnostjo motenj srčnega ritma (zavrtje vstopanja simpatomimetikov v simpatična vlakna).

Kombinacije, ki zahtevajo previdnost

- Neselektivni zaviralci MAO: povečanje presorskega delovanja simpatikomimetika, ki je po navadi zmerno. Uporabljati se sme le pod natančnim zdravniškim nadzorom.
- Selektivni zaviralci MAO-A: na podlagi ekstrapolacije z neselektivnih zaviralcev MAO obstaja tveganje za večje presorsko delovanje. Uporabljati se jih sme le pod natančnim zdravniškim nadzorom.
- Linezolid: na podlagi ekstrapolacije z neselektivnih zaviralcev MAO obstaja tveganje za večje presorsko delovanje. Uporabljati se ga sme le pod natančnim zdravniškim nadzorom.

Previdnost je potrebna pri uporabi noradrenalina z beta-blokatorji, ker se lahko pojavi huda hipertenzija.

Previdnost je potrebna pri uporabi noradrenalina z naslednjimi zdravili, ker lahko povečajo učinke na srce: ščitničnimi hormoni, srčnimi glikozidi, antiaritmičnimi zdravili.

Ergot alkaloidi ali oksitocin lahko povečajo vazopresorske in vazokonstriksijske učinke.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravilo Noradrenalin Sintetica lahko poslabša perfuzijo placente in povzroči bradikardijo pri plodu. Povzroči lahko tudi kontraktilen učinek na nosečo maternico in asfiksijo ploda v pozni nosečnosti. Ta možna tveganja za plod je zato treba pretehtati v primerjavi z možnimi koristmi za mater.

Dojenje

Informacij o uporabi zdravila Noradrenalin Sintetica med obdobjem dojenja ni.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Ni nobenih navedenih.

4.8 Neželeni učinki

Pogostnosti neželenih učinkov ni mogoče oceniti na podlagi podatkov, ki so na voljo.

Organski sistem	Neželeni učinek
Psihiatrične motnje	anksioznost, nespečnost, zmedenost, šibkost, psihotično stanje
Bolezni živčevja	glavobol, tremor
Očesne bolezni	akutni glavkom (zelo pogost pri bolnikih z anatomsko predispozicijo z zaprtjem iridokornealnega kota)
Srčne bolezni	tahikardija, bradikardija (verjetno kot refleksna posledica dviga krvnega tlaka), motnje srčnega ritma, palpitacije, povečanje kontraktilnosti srčne mišice zaradi beta-adrenergičnega učinka na srce (inotropnega in kronotropnega), akutna srčna insuficienca, stresna kardiomiopatija
Žilne bolezni	arterijska hipertenzija in tkivna hipoksija, ishemična poškodba (vključno z gangreno okončin) zaradi močnega vazokonstriksijskega delovanja lahko povzroči hlad in bledost udov in obraza
Bolezni dihal, prsnega koša	respiratorna insuficienca ali težave, dispneja

in mediastinalnega prostora	
Bolezni prebavil	navzea, bruhanje
Bolezni sečil	zastoj urina
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	možnost draženja in nekroze na mestu injiciranja

Stalno dajanje vazopresorja za vzdrževanje krvnega tlaka, brez hkratnega nadomeščanja volumna krvi, lahko povzroči naslednje simptome:

- hudo periferno in visceralno vazokonstrikcijo,
- zmanjšanje ledvičnega pretoka krvi,
- zmanjšanje nastajanja urina,
- hipoksijo,
- zvišanje koncentracije laktata v serumu.

V primeru preobčutljivosti ali prevelikega odmerjanja se lahko pogosteje pojavijo naslednji učinki: hipertenzija, fotofobija, bolečina za prsnico, bolečina v žrelu, bledica, močno znojenje in bruhanje.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje lahko povzroči hudo hipertenzijo, refleksno bradikardijo, izrazito povečanje periferne upornosti in zmanjšanje minutnega volumna srca. To lahko spremljajo zelo hud glavobol, hipertenzija, fotofobija, bolečina za prsnico, bledica, močno znojenje in bruhanje. V primeru prevelikega odmerjanja je treba zdravljenje prekiniti in uvesti ustrezno korektivno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: adrenergiki in dopaminergiki, oznaka ATC: C01CA03.

Mehanizem delovanja

Žilni učinki, doseženi z običajno uporabljanimi kliničnimi odmerki, so posledica sočasne stimulacije adrenergičnih receptorjev alfa in beta v srcu in ožilju. Razen v srcu deluje noradrenalin pretežno na adrenergične receptorje alfa.

Farmakodinamični učinki

To poveča moč (in v odsotnosti vagusnega zavrtja frekvenco) krčenja miokarda. Periferna upornost se poveča, diastolični in sistolični krvni tlak pa se zvišata.

Klinična učinkovitost in varnost

Zvišanje krvnega tlaka lahko povzroči refleksno zmanjšanje srčne frekvence. Vazokonstrikcija lahko povzroči zmanjšanje pretoka krvi v ledvicah, jetrih, koži in gladkem mišičju. Lokalna vazokonstrikcija lahko povzroči hemostazo in/ali nekrozo.

Učinek na krvni tlak izgine 1-2 minuti po prenehanju infundiranja.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Obstajata dva stereoisomera noradrenalina; zdravilo Noradrenalin Sintetica raztopina za injiciranje vsebuje biološko aktivni L-izomer.

Absorpcija:

- Subkutana: slaba.
- Peroralna: po peroralni uporabi se noradrenalin v prebavilih hitro inaktivira.
- Plazemski razpolovni čas intravensko uporabljenega noradrenalina je približno 1 do 2 minuti.

Porazdelitev:

- Noradrenalin se hitro očisti iz plazme s kombinacijo ponovnega prevzema v celice in presnove. Skozi krvno-možgansko bariero ne prehaja zlahka.

Biotransformacija:

- Metilacija s katehol-o-metiltransferazo.
- Deaminacija z monoamin oksidazo (MAO).
- Končni presnovek obeh je 4-hidroksi-3-metoksimandljeva kislina.
- Med vmesnimi presnovki sta normetanefrin in 3,4-dihidroksimandljeva kislina.

Izločanje:

Noradrenalin se v glavnem izloči v obliki konjugiranih glukuronidnih ali sulfatnih presnovkov v urinu.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Večina neželenih učinkov simpatikomimetikov nastane zaradi prekomerne stimulacije simpatičnega živčevja preko različnih adrenergičnih receptorjev.

Noradrenalin lahko poslabša perfuzijo placente in povzroči bradikardijo pri plodu. Povzroči lahko tudi kontraktilen učinek na maternico in asfiksijo ploda v pozni nosečnosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
klorovodikova kislina 1 N (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila Noradrenalin Sintetica se ne sme mešati z drugimi zdravili.

Poročali so, da so raztopine za infundiranje, ki vsebujejo noradrenalinijev tartrat, inkompatibilne z naslednjimi snovmi: alkalnimi in oksidativnimi agensi, barbiturati, klorfeniraminom, klorotiazidom, nitrofurantoinom, novobiocinom, fenitoinom, natrijevim bikarbonatom, natrijevim jodidom, streptomycinom.

6.3 Rok uporabnosti

18 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Noradrenalin Sintetica 0,1 mg/1 ml

Viala iz prozornega, brezbarvnega stekla tipa I, zaprta z brombutilnim zamaškom in aluminijsko snemno zaporko, ki vsebuje 50 ml raztopine za infundiranje s samolepilno nalepko in je posamično pakirana.

Noradrenalin Sintetica 0,2 mg/1 ml

Viala iz prozornega, brezbarvnega stekla tipa I, zaprta z brombutilnim zamaškom in aluminijsko snemno zaporko, ki vsebuje 50 ml raztopine za infundiranje s samolepilno nalepko in je posamično pakirana.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Noradrenalin Sintetica raztopina za infundiranje je že razredčeno in pripravljeno za uporabo. Uporabiti ga je treba brez predhodnega redčenja. Uporabiti ga je treba v ustrezni brizgi z uporabo injekcijske črpalke ali infuzijske črpalke ali števca kapljic, ki lahko točno in stalno dovaja najmanjšo določeno količino s strogo kontrolirano hitrostjo infundiranja, skladno z navodili za titriranje odmerka, navedenimi v poglavju 4.2.

Zdravila se ne sme uporabiti, če je raztopina temnejša od rahlo rumene ali rožnate barve, ali če vsebuje precipitat.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sintetica GmbH
Albersloher Weg 11
48155 Münster
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/20/02631/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 12.02.2020

Datum zadnjega podaljšanja: 28.01.2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

15.6.2022