

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Norepinephrine hameln 0,2 mg/ml infúzny roztok

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml roztoku obsahuje 0,4 mg noradrenalínium-hydrogen-tartarátu, čo zodpovedá 0,2 mg noradrenalínu.

Každá 50 ml injekčná liekovka obsahuje 20 mg noradrenalínium-hydrogen-tartarátu, čo zodpovedá 10 mg noradrenalínu.

#### Pomocná látka so známym účinkom:

1 ml roztoku obsahuje 3,55 mg sodíka.

50 ml injekčná liekovka obsahuje 177,50 mg sodíka. Pozri časť 4.4.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny roztok

Číry, bezfarebný alebo takmer bezfarebný roztok bez viditeľných častíc.

pH 3,2 – 4,2

Osmolalita 270 – 310 mOsmol/kg

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Indikovaný na použitie u dospelých ako núdzové opatrenie pri obnove krvného tlaku v prípadoch akútnej hypotenzie.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Norepinephrine hameln sa má používať s vhodnou injekčnou pumpou schopnou presne a konzistentne dodávať minimálny stanovený objem pri prísne kontrolovanej rýchlosti infúzie v súlade s pokynmi na titráciu dávky.

Počas liečby noradrenalínom sa má pacient starostlivo sledovať. Krvný tlak sa musí starostlivo sledovať a pokiaľ možno kontrolovať sledovaním arteriálneho krvného tlaku.

#### Dávkovanie

##### Dospelí

Všetky odporúčania dávok sú uvedené v jednotkách noradrenalínovej **bázy**.

Stabilizácia krvného tlaku sa najlepšie dosiahne intravenóznou infúziou, napr. pomocou infúznej pumpy. V závislosti od aktuálnej cirkulačnej situácie je na infúznej pumpe nastavená rýchlosť chodu od 0,3 ml/hod (čo zodpovedá 1 mikrogramu/minútu) do 6 ml/hod (čo zodpovedá 20 mikrogramom/minútu).

Dávka závisí od aktuálnej hemodynamickej situácie pacienta a vo všeobecnosti je 1 – 20 mikrogramov/minútu pre dospelého pacienta, čo zodpovedá 0,014 – 0,28 mikrogramu na kg telesnej hmotnosti za minútu. Podľa klinickej situácie môžu byť nevyhnutné vyššie dávky.

Nedostatočný objem krvi (hypovolémia) a acidóza znižujú účinnosť noradrenalínu a musia sa čo najskôr kompenzovať.

Trvanie liečby:

Noradrenalín sa má podávať tak dlho, ako je indikovaná podporná liečba vazoaktívnymi liekmi.

Ukončenie liečby:

Dávka noradrenalínu sa má znižovať postupne, pretože náhle ukončenie môže viesť k akútnej hypotenzii.

Porucha funkcie obličiek alebo pečene

Bezpečnosť a účinnosť u pacientov s poruchou obličiek alebo pečene sa musí stanoviť. Nie sú dostupné žiadne údaje.

Starší ľudia

Plazmatická koncentrácia a rýchlosť výskytu noradrenalínu sú zvýšené u starších ľudí. Starší pacienti tak môžu byť obzvlášť citliví na účinky noradrenalínu.

Pediatrická populácia

Nie sú dostupné žiadne údaje.

Spôsob podávania

Len pre intravenózne použitie.

Norepinephrine hameln sa nemá pred použitím riediť; dodáva sa pripravený pre použitie. Neúmyselné zriedenie Norepinephrinu hameln môže viesť k poddávkovaniu pacientov a pretrvávajúcej život ohrozujúcej hypotenzii.

Norepinephrine hameln sa musí podávať ako intravenózna infúzia cez centrálny venózne katéter alebo pomocou kanyly umiestnenej v dostatočne veľkej žile, aby sa predišlo riziku extravazácie a následnej nekrózy tkanív.

Manuálne podávanie bolusu pre naplnenie pri začatí infúzie sa neodporúča.

Počas podávania injekčnou striekačkou je potrebná opatrnosť, aby sa zabránilo hemodynamickej nestabilite. Má sa podporovať kontinuálne podávanie prostredníctvom systému dvojitej pumpy a rozširujúcej súpravy znižujúcej objem mŕtveho priestoru.

Tento liek sa nemá miešať s inými liekmi. Informácie o inkompatibilitách pozri časť 6.2.

### 4.3 Kontraindikácie

Noradrenalín sa nesmie používať v prípade:

- precitlivenosti na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- hypertenzie,
- hypertyreodizmu,
- feochromocytómu,
- glaukómu s úzkym uhlom,
- adenómu prostaty s tvorbou reziduálneho moču,
- paroxyzmálnej tachykardie,
- vysokofrekvenčnej absolútnej arytmie,

- ťažkej renálnej dysfunkcie,
- koronárnej a myokardiálnej poruchy,
- sklerotických vaskulárnych zmien,
- cor pulmonale.

Noradrenalín sa nesmie podávať intraarteriálne.

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Norepinephrine hameln je určený pre infúziu pomocou centrálného katétra alebo kanyly umiestnenej v dostatočne veľkej žile. Extravazácia roztoku môže zapríčiniť lokálnu nekrózu tkaniva. Miesto podania infúzie sa má často kontrolovať. Ak dôjde k extravazácii, infúzia sa má okamžite zastaviť a oblasť sa má bezodkladne infiltrovať fentolamínom, pozorne sledovať až do zlepšenia a opätovne sa má posúdiť ďalšia liečba na zvrátenie ischemického účinku (pozri časť 4.9).

Ak nie je objem plazmy vyrovnaný, môže dôjsť k závažnej viscerálnej a periférnej vazokonstrikcii, s rizikom zníženia prietoku krvi (napr. zníženie prietoku krvi obličkami) a poškodenia tkaniva s laktátovou acidózou. Preto sa musí pred podaním noradrenalínu vykonať vyrovnanie prietoku.

Opatrnosť sa odporúča v prípade nevyváženého diabetického metabolizmu, hyperkalciémii a hypokaliémii.

U pacientov s vrodenými srdcovými chybami s ľavo-pravým skratom, ako je perzistentné foramen ovale, defekt predsieňového septa alebo defekt komorového septa, môže noradrenalín spôsobiť zvýšenie pľúcnej cievnej rezistencie, čo vedie k pravo-ľavému skratu (reverzný skrat, Eisenmengerova reakcia).

Použitie noradrenalínu môže viesť k pozitívnym výsledkom v dopingových testoch. Navyše, použitie noradrenalínu ako dopingového prostriedku môže byť riskantné pre zdravie.

#### Sodík

Tento liek obsahuje 177,50 mg sodíka v 50 ml injekčnej liekovke, čo zodpovedá 8,9 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

#### 4.5 Liekové a iné interakcie

Počas anestézie halotánom, enfluránom, izofluránom alebo inými inhalačnými narkotikami treba byť opatrný pri súčasnom používaní noradrenalínu kvôli riziku srdcovej arytmie. Podobne sa dá očakávať zvýšená náchylnosť na srdcové arytmie pri podávaní liekov, ktoré môžu srdce senzibilizovať na arytmie, napr. lieky s obsahom digitálistu, a lieky, ktoré môžu viesť k hypokaliémii, napr. diuretiká.

Účinok noradrenalínu sa môže zvýšiť alebo sa môže zvýšiť účinok zvyšujúci krvný tlak, ak sa súčasne podávajú tieto látky: tri- a tetracyklické antidepresíva, parasimpatolytiká (napr. atropín), niektoré antihistaminiká (napr. difenhydramín, chlórphenamín), guanetidín, rezerpín, metyldopa, levotyroxín, karbazochróm, ornipresín, alkohol, inhibítory monoaminoxidázy (napr. moklobemid alebo fenelzín) a catechol-O-metyltransferázy (COMT), teofylín a jeho deriváty vo vysokých dávkach, linezolid a metylénová modrá.

Súčasné podávanie lokálnych anestetík môže viesť k vzájomnému zosilneniu účinku.

Súčasné podávanie  $\beta$ -blokátorov alebo fenotiazínov môže viesť k zníženiu alebo oslabeniu účinku noradrenalínu zvyšujúceho krvný tlak. Pri súčasnom použití blokátorov  $\alpha$ -receptorov (napr. fenoxibenzamínu) môže byť účinok noradrenalínu dokonca opačný (= zníženie krvného tlaku).

Noradrenalín znižuje účinok antidiabetík na zníženie hladiny cukru v krvi.

#### 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Gravidita

K dispozícii nie sú žiadne alebo len obmedzené množstvo údajov o použití noradrenalínu u tehotných žien. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné z hľadiska reprodukčnej toxicity.

Noradrenalín môže poškodiť placentárnu perfúziu a spôsobiť bradykardiu plodu. Môže mať tiež kontrakčný účinok na maternicu tehotnej ženy a spôsobiť asfyxiu plodu v neskorom štádiu gravidity. Tieto možné riziká pre plod sa preto majú zväžiť v porovnaní s možným prínosom pre matku.

Norepinephrine hameln sa neodporúča počas tehotenstva, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu noradrenalínom.

### Dojčenie

O použití noradrenalínu v období dojčenia nie sú k dispozícii žiadne informácie. Noradrenalín sa však neabsorbuje ústami, preto sa neočakáva, že vystavenie materského mlieka s noradrenalínom má nepriaznivé účinky na dojčené dieťa. Norepinephrine hameln sa môže používať počas dojčenia.

### Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne informácie.

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Netýka sa.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

Možné nežiaduce reakcie sa pripisujú hlavnému účinku noradrenalínu a zvyčajne sú dôsledkom príliš vysokej dávky alebo príliš rýchleho intravenózneho podania. Frekvencia nižšie uvedených nežiaducich reakcií nemožno odhadnúť z dostupných údajov.

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>Nežiaduci účinok</b>
Poruchy metabolizmu a výživy	Neznáme	Hyperglykémia, metabolická acidóza
Poruchy nervového systému	Neznáme	Bolesť hlavy, pocity neistoty a úzkosti, tras, nepokoj, zmätenosť a psychóza.
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Neznáme	Palpitácie, príznaky anginy pectoris, ischémia myokardu, poškodenie myokardu, akútna srdcová nedostatočnosť, stresová kardiomyopatia.  Nadmerné dávkovanie alebo rýchle intravenózne podanie môže mať za následok prudké stúpanie krvného tlaku, reflexnú bradykardiu a srdcové arytmie, v extrémnych prípadoch fibriláciu komôr.
Poruchy ciev	Neznáme	Periférna ischémia, ktorá môže viesť ku gangréne končatín. Zúženie ciev v mnohých aktuálnych oblastiach, najmä v koži, slizniciach a obličkách; pocit chladu v končatinách.  Zvýšenie krvného tlaku, prípadne nadmerné s rizikom krvácania do mozgu.

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>Nežiaduci účinok</b>
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Neznáme	Dýchavičnosť, pľúcny edém, ak krvný tlak stúpne príliš vysoko.
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Neznáme	Nadmerné slinenie, nevoľnosť, vracanie
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Neznáme	Bledosť, potenie
Poruchy obličiek a močových ciest	Neznáme	Oligúria, anúria, ťažkosti s močením
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Neznáme	Ischemická nekróza v oblasti aplikácie (napr. na koži), najmä pri para- alebo perivazálnom podaní.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

## **4.9 Predávkovanie**

#### Príznaky intoxikácie

Pri otrave predávkovaním sa v dôsledku celkovej vazokonstrikcie objavujú nasledujúce príznaky:

#### Systémové

Zvýšenie krvného tlaku; bledá až bledosivá, studená, slabo prekrvená koža; reflexná bradykardia v dôsledku parasimpatikovej kontraregulácie; srdcové arytmie, v extrémnych prípadoch až fibrilácia komôr; centralizácia obehu, dyspnoe, závrat, mdloba, respiračná paralýza, pľúcny edém.

Pri nekróze myokardu: príznaky insuficiencie a prípadne poruchy rytmu.

V prípade arteritídy v oblasti čriev: gastrointestinálne príznaky.

#### Miestne

Spočiatku biele sfarbené oblasti kože pozdĺž infúznej žily a neskôr môžu viesť k rozsiahlej a hlbkej nekróze kože.

#### Liečba intoxikácie

V prípade predávkovania sa má liečba ukončiť a má sa začať vhodná nápravná liečba.

V prípade extravaskulárneho poškodenia tkaniva sa má infúzia okamžite zastaviť. Postihnutú oblasť je potrebné infiltrovať vazodilatanciom (pozri časť 4.4).

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: kardiaká, adrenergiká a dopamínergiká, ATC kód: C01CA03

#### Mechanizmus účinku

Srdcové a cievne účinky noradrenalínu v dávkach bežne používaných v klinickej praxi sú výsledkom súčasnej stimulácie beta-1 adrenergných receptorov v srdci a alfa receptorov v cievach. S výnimkou srdca pôsobí prevažne na alfa receptory.

#### Farmakodynamické účinky

Noradrenalín (norepinefrín) je fyziologický hormón sympatického nervového systému, centrálného nervového systému a chromafinných buniek drene nadobličiek.

Fyziologické funkcie noradrenalínu sú len čiastočne rovnaké ako funkcie adrenalínu: noradrenalín má porovnateľne silný účinok na  $\alpha$ - a  $\beta_1$ -receptory, ale len slabý účinok na  $\beta_2$ -receptory. Jeho najvýraznejšou vlastnosťou je vyvolanie vazokonstrikcie ( $\alpha$ -mimetický účinok), ktorá sa na rozdiel od adrenalínu týka aj ciev kostrového svalstva. Výsledkom je zvýšenie periférnej rezistencie a výrazné zvýšenie krvného tlaku.

Účinok noradrenalínu na srdcové  $\beta_1$ -receptory je porovnateľný s účinkom adrenalínu, ale väčšinou je maskovaný vplyvom zvýšenia krvného tlaku, ktorý prostredníctvom baroreceptorov vyvoláva parasympatickú bradykardiu. Po podaní noradrenalínu však treba počítať aj s tachykardiou a arytmiou. V dôsledku zvýšenia krvného tlaku pod vplyvom noradrenalínu sa často zvyšuje prietok krvi v oblastiach s autoreguláciou, ako je centrálny nervový systém a koronárne tepny; na druhej strane sa znižuje perfúzia obličiek.

Účinok noradrenalínu na  $\beta_2$ -receptory, napríklad v hrudných svaloch, je malý. Vplyv noradrenalínu na metabolizmus sacharidov a tukov sa na rozdiel od adrenalínu prejavuje až vo vyššom farmakologickom rozsahu dávok.

Väčšina nežiaducich účinkov pripisovaných sympatomimetikám je dôsledkom nadmernej stimulácie sympatického nervového systému prostredníctvom rôznych adrenergných receptorov.

Kombináciou noradrenalínu s blokátormi  $\alpha$ -receptorov alebo vazodilatačnými látkami možno zmierniť jeho účinok zvyšujúci krvný tlak a meniť pomer medzi  $\alpha$ -mimetickou vazokonstrikciou a  $\beta_1$ -mimetickou stimuláciou srdca.

Z terapeutického hľadiska sú dôležité tieto účinky noradrenalínu: pri septickom šoku zohráva zásadnú úlohu zvýšenie krvného tlaku, najmä v prípade straty cievneho tonusu. V prípade existujúcej hypotenzie bol pozorovaný aj  $\beta_1$ -agonistický (pozitívne inotropný a pozitívne chronotropný) účinok noradrenalínu na srdce.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Existujú dva stereoizoméry noradrenalínu, Norepinephrine hemeln obsahuje biologicky aktívny L-izomér.

#### Absorpcia

Subkutánne: bevyznamná.

Perorálne: noradrenalín sa po perorálnom podaní rýchlo inaktivuje v gastrointestinálnom trakte.

Intravenózne podanie: noradrenalín má plazmatický polčas približne 1 až 2 minúty.

#### Distribúcia

Noradrenalín sa rýchlo vylučuje z plazmy kombináciou bunkového spätného vychytávania a metabolizmu. Krvno-mozgovou bariérou neprechádza ľahko.

#### Biotransformácia

Noradrenalín podlieha metylácii katechol-O-metyltransferázou a deaminácii monoaminoxidázou. Konečným metabolitom oboch reakcií je 4-hydroxy-3-metoxymandľová kyselina, zatiaľ čo medzi prechodné metabolity patria normetanefrín a 3,4-dihydroxymandľová kyselina.

### Eliminácia

Noradrenalín sa eliminuje močom hlavne ako glukuronidový alebo sulfátový konjugát metabolitov.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

edetán disodný  
chlorid sodný  
hydroxid sodný (na úpravu pH)  
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)  
voda na injekcie

### **6.2 Inkompatibility**

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi.

Infúzne roztoky obsahujúce noradrenalín tartarát boli hlásené ako inkompatibilné s týmito látkami: alkalizačné a oxidačné látky, barbituráty, chlórpheniramin, chlórrotiazid, nitrofurantoin, novobiocin, fenytoín, hydrogénuhličitan sodný, jodid sodný, streptomycín.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

Neotvorená injekčná liekovka: 3 roky

#### Čas použiteľnosti po prvom otvorení

Tento liek sa má použiť okamžite po prvom otvorení.

### **6.4 Špeciálne upozornenia a uchovávanie**

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C). Nezmrazujte.

Pred podaním sa má tento liek uchovávať mimo chladničky do dosiahnutia teploty do 25 °C.

Uchovávanie mimo chladničky:

Norepinephrine hameln sa môže uchovávať aj mimo chladničky pri teplote do 25 °C maximálne 6 mesiacov, potom sa má zlikvidovať. Liek sa nemá vrátiť do chladničky, ak bol uchovávaný mimo nej. Doba uchovávania nesmie presiahnuť čas použiteľnosti.

Podmienky na uchovávanie po prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Číra, bezfarebná neutrálna 50 ml injekčná liekovka zo skla typu I, uzavretá sivou brómbutylovou gumovou zátkou typu I a odtrhávacím hliníkovým uzáverom.

Balenia obsahujúce 1, 5 alebo 10 injekčných liekoviek s 50 ml roztoku.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Norepinephrine hameln je už zriadený a pripravený na použitie. Má sa používať bez predchádzajúceho riedenia. Má sa používať s vhodnou injekčnou pumpou schopnou presne a konzistentne podávať minimálne stanovený objem pri prísne kontrolovanej rýchlosti infúzie v súlade s pokynmi na titráciu dávky uvedenými v časti 4.2.

Tento liek sa nemá používať, ak nie je číry a obsahuje častice, alebo ak je injekčná liekovka porušená.

Len na jednorazové použitie.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

hameln pharma gmbh  
Inselstrasse 1  
317 87 Hameln  
Nemecko

## **8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO**

Reg.č.: 78/0065/22-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie:

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

03/2022