

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Norepinephrine Kalceks 1mg/ml koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml koncentráту na infúzny roztok obsahuje noradrenalínium-tartarát, čo zodpovedá 1 mg noradrenalínu.

Každá ampulka obsahujúca 2 ml koncentráту na infúzny roztok obsahuje noradrenalínium-tartarát, čo zodpovedá 2 mg noradrenalínu.

Každá ampulka obsahujúca 4 ml koncentráту na infúzny roztok obsahuje noradrenalínium-tartarát, čo zodpovedá 4 mg noradrenalínu.

Každá ampulka obsahujúca 5 ml koncentráту na infúzny roztok obsahuje noradrenalínium-tartarát, čo zodpovedá 5 mg noradrenalínu.

Každá ampulka obsahujúca 8 ml koncentráту na infúzny roztok obsahuje noradrenalínium-tartarát, čo zodpovedá 8 mg noradrenalínu.

Každá ampulka obsahujúca 10 ml koncentráту na infúzny roztok obsahuje noradrenalínium-tartarát, čo zodpovedá 10 mg noradrenalínu.

Pri odporúčanom zriedení obsahuje každý ml noradrenalínium-tartarát, čo zodpovedá 40 mikrogramom bázy noradrenalínu.

Pomocná látka so známym účinkom:

8 ml koncentráту na infúzny roztok obsahuje 26,4 mg (alebo 1,12 mmol) sodíka.

10 ml koncentráту na infúzny roztok obsahuje 33 mg (alebo 1,40 mmol) sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok (sterilný koncentrát).

Číry, bezfarebný alebo žltkastý roztok, prakticky bez viditeľných častíc.

pH 3,0-4,0.

Osmolalita: 260-310 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Norepinephrine Kalceks 1 mg/ml koncentrát na infúzny roztok je indikovaný na použitie u dospelých ako núdzové opatrenie pri normalizácii krvného tlaku v prípadoch akútnej hypotenzie.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

Pridajte 2 ml Norepinephrinu Kalceks k 48 ml 50 mg/ml (5%) roztoku glukózy (alebo inému roztoku na riedenie uvedenému v časti 6.6) pre podanie injekčnou pumpou. Finálna koncentrácia infúzneho roztoku je 80 mg/l noradrenalínium-tartarátu, čo zodpovedá 40 mg/l noradrenalínu. Ak je použité iné riedenie, pred začatím liečby starostlivo skontrolujte výpočet.

Začiatková rýchlosť infúzie

Začiatková rýchlosť infúzie má byť medzi 10 ml/h a 20 ml/h (0,16 až 0,32 ml/min). To zodpovedá 0,8 mg/h až 1,6 mg/h noradrenalínium-tartarátu (alebo 0,4 mg/h až 0,8 mg/h noradrenalínu).

Titrácia dávky

Po zavedení infúzie noradrenalínu sa má dávka titrovať podľa pozorovaného účinku na krvný tlak. Existuje vysoká individuálna variabilita v dávke vyžadovanej na dosiahnutie a udržanie normálneho krvného tlaku. Cieľom má byť dosiahnutie dolnej hranice normálneho systolického krvného tlaku (100-120 mm Hg) alebo dosiahnutie primeraného stredného arteriálneho krvného tlaku (viac ako 65-80 mm Hg – v závislosti od stavu pacienta).

Tabuľka 1 Titrácia dávky infúzneho roztoku s noradrenalínom

Infúzny roztok s noradrenalínom 40 mg/l (40 µg/ml) noradrenalínu			
Telesná hmotnosť pacienta	Dávkovanie (µg/kg/min) noradrenalínu	Dávkovanie (mg/h) noradrenalínu	Rýchlosť infúzie (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

Dĺžka liečby a monitoring

Liečba noradrenalínom má trvať tak dlho, pokiaľ nie je udržaný adekvátny krvný tlak a perfúzia tkanív bez liečby. Po dobu trvania liečby má byť pacient starostlivo sledovaný. Noradrenalín má byť podávaný iba zdravotníkmi pracovníkmi, ktorí sú oboznámení s jeho používaním a majú zodpovedajúce vybavenie pre adekvátne sledovanie pacienta.

Ukončenie liečby

Infúzia sa má spomaľovať postupne, pretože jej náhle ukončenie môže mať za následok akútnu hypotenziu.

Porucha funkcie pečene alebo obličiek

Nie sú k dispozícii skúsenosti s liečbou pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek.

Starší pacienti

Všeobecne má byť dávka pre staršieho pacienta volená s opatrnosťou a začínať na spodnej hranici dávkovacieho rozmedzia, aby sa zohľadnila vyššia frekvencia výskytu zníženej funkcie pečene, obličiek alebo srdca, ďalšie ochorenia, prípadne iná terapia liekmi.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť noradrenalínu u detí mladších ako 18 rokov nebola stanovená. Žiadne údaje nie sú k dispozícii.

Spôsob podávania

Cesta podávania

Na intravenózne použitie, po zriedení.

Norepinephrine Kalceks sa má podávať ako zriedený roztok centrálnym venóznym katétrom. Infúzia sa má podávať kontrolovanou rýchlosťou buď injekčnou pumpou alebo infúznou pumpou alebo počítadlom kvapiek.

Pokyny na zriedenie tohto lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Hypotenzia v dôsledku nedostatočného objemu krvi (hypovolémia).

Nepoužívajte s anestetikami ako je cyklopropán alebo halotán. Interakcie sú uvedené v časti 4.5.

Používanie presorických amínov počas cyklopropánovej alebo halotánovej anestézie môže spôsobiť závažné srdcové arytmie. Kvôli možnosti zvýšeného rizika ventrikulárnej fibrilácie sa má noradrenalín používať s opatrnosťou u pacientov dostávajúcich tieto alebo iné látky spôsobujúce srdcovú senzibilizáciu alebo u pacientov s hlbokou hypoxiou alebo hyperkapniou.

U starších pacientov a pacientov s okluzívnymi chorobami je potrebné sa vyhnúť podaniu do žíl dolných končatín kvôli nožnej vazokonstrikcii (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Nepoužívať neriedený.

Noradrenalín nemá byť podávaný pacientom s hypotenziou spôsobenou zníženým objemom krvi s výnimkou núdzových prípadov, kedy je potrebné udržať perfúziu koronárnych a cerebrálnych tepien po dobu, než je dokončená objemová substitučná terapia.

Noradrenalín sa má používať len spoločne s príslušnými roztokmi nahradzujúcimi objem krvi.

Ak je noradrenalín podávaný nepretržite za účelom udržania krvného tlaku v neprítomnosti náhrady krvného objemu, môžu nastať nasledujúce komplikácie: ťažká periférna a viscerálna vazokonstrikcia, znížená perfúzia obličiek a produkcia moču, zlý systémový krvný prietok napriek "normálnemu" krvnému tlaku, tkanivová hypoxia a laktátová acidóza. Náhrada objemu krvi má byť podávaná pred a/alebo súčasne s týmto liekom, ak je však k zvýšeniu objemu krvi indikovaná plná krv alebo krvná plazma, aplikujte ich samostatne (napr. keď sa podáva súčasne, použite trojcestný kohút Y a oddelené nádoby).

Dlhodobé podávanie akéhokoľvek silného vazopresorika môže viesť k zníženiu objemu plazmy, čo má byť nepretržite upravované primeranou liečbou nahradzujúcou tekutiny a elektrolyty. Ak nie je objem plazmy upravovaný, môže sa po ukončení infúzie noradrenalínu vrátiť hypotenzia, alebo sa môže udržať krvný tlak za súčasného rizika závažnej periférnej a viscerálnej vazokonstrikcie (napr. znížená renálna perfúzia) so znížením prietoku krvi a tkanivovej perfúzie s následnou hypoxiou tkanív a laktátovou acidózou a možným ischemickým poškodením; zriedkavo bola hlásená gangréna končatín.

Pri infúzii noradrenalínu sa má často kontrolovať krvný tlak a prietok, aby sa zabránilo hypertenzii, ktorá môže byť spojená s bradykardiou, bolesťami hlavy a periférnou ischemiou, vrátane zriedkavej gangrény končatín. Extravazácia môže spôsobiť lokálnu nekrózu tkanív (pozri časť "Extravazácia" nižšie).

Odporúča sa opatrnosť u pacientov s ťažkou dysfunkciou ľavej komory spojenej s akútnou hypotenziou. Podporná liečba sa má zahájiť zároveň s diagnostickým vyhodnotením. Noradrenalín sa má používať výlučne u pacientov s kardiogénnym šokom a refraktérnou hypotenziou, a to najmä u pacientov bez zvýšenej systémovej vaskulárnej rezistencie.

V prípade výskytu porúch srdcového rytmu počas liečby musí byť dávka znížená.

Ak sa noradrenalín používa v spojení so senzibilizátormi srdca, môže sa vyskytnúť srdcová arytmia, ktorá je pravdepodobnejšia u pacientov s hypoxiou alebo hyperkapniou.

Osobitnú pozornosť si vyžadujú pacienti s koronárnou, mezenterickou alebo periférnou vaskulárnou trombózou, pretože noradrenalín môže zvyšovať ischemiu a zväčšovať oblasť infarktu. Okrem toho, podľa názoru ošetrojúceho lekára môže byť podávanie noradrenalínu potrebné na záchranu života pacienta. Podobná pozornosť je nutná aj u pacientov s hypotenziou nasledujúcou po infarkte myokardu a u pacientov s Prinzmetalovou variantnou angínou, diabetom, hypertenziou alebo hypertyreózou (pozri časť 4.8).

Osobitnú pozornosť je potrebné venovať pacientom so zlyhaním pečene, ťažkou renálnou dysfunkciou, ischemickými chorobami srdca a zvýšeným intrakraniálnym tlakom. Predávkovanie alebo obvyklé dávky u hypersenzitívnych osôb (napr. u pacientov s hypertyreózou) môžu spôsobiť vážnu hypertenziu so silnými bolesťami hlavy, fotofóbiou, bodavou bolesťou v retrosternálnej oblasti, bledosťou, intenzívnym potením a vracaním. Hypertenzia môže viesť k akútnemu pľúcnemu edému, arytmií alebo zástave srdca.

U diabetikov je potrebné postupovať opatrne, pretože noradrenalín zvyšuje hladinu glukózy v krvi (v dôsledku glykogenolytického pôsobenia v pečeni a inhibície uvoľňovania inzulínu z pankreasu).

Starší pacienti môžu byť na účinky noradrenalínu zvlášť citliví v dôsledku vyššej frekvencie výskytu pečenevých, obličkových alebo srdcových dysfunkcií a iných ochorení alebo inej terapie liekmi.

Použitie noradrenalínu u detí sa neodporúča (pozri časti 4.2 a 5.2).

Noradrenalín sa má podávať iba lekármi, ktorí sú oboznámení so selektívnymi indikáciami pre jeho použitie.

Ak je to indikované, musí byť pred a/alebo počas liečby týmto liekom zahájená a udržiavaná vhodná substitučná terapia krvi alebo tekutín spoločne s uvedením pacienta do polohy na chrbte so

zdvihnutými nohami. Pri infúzii noradrenalínu treba často kontrolovať krvný tlak a prietok, aby nedošlo k hypertenzii. Je teda žiaduce zaznamenávať krvný tlak každé dve minúty od okamihu začatia podávania do okamihu dosiahnutia požadovaného krvného tlaku, a potom každých päť minút, kým podávanie lieku pokračuje. Rýchlosť prietoku musí byť neustále sledovaná a pacient nemá byť počas liečby noradrenalínom nikdy bez dozoru. Hypertenzia môže viesť k akútnemu pľúcnemu edému, arytmií alebo zástave srdca.

Infúzia noradrenalínu má byť ukončená postupne, pretože náhle zastavenie môže spôsobiť katastrofický pokles krvného tlaku.

Extravazácia

Miesto infúzie sa má často kontrolovať, či je prietok voľný. Má sa starostlivo zabrániť extravazácii noradrenalínu do tkanív, pretože v dôsledku vazokonstrikčného pôsobenia lieku môže dôjsť k lokálnej nekróze. Zblednutie tkanív okolo ciev, do ktorej sa podáva infúzia, niekedy bez zjavnej extravazácie, je pripisované zúženiu *vasa vasorum* sprevádzaného zvýšenou permeabilitou cievnej steny umožňujúcou určitý únik noradrenalínu. V zriedkavých prípadoch to môže viesť k povrchnému odumieraniu, najmä počas infúzie do žíl dolných končatín u starších pacientov alebo u pacientov trpiacich okluzívnou cievnu chorobou. Preto keď sa objaví zblednutie, má sa zväziť zmena miesta podania infúzie, aby sa zmiernila lokálna vazokonstrikcia.

DÔLEŽITÉ - liečba ischémie vyvolanej extravazáciou

Aby sa zabránilo poškodeniu tkaniva a nekróze v oblastiach, kde došlo k extravazácii, musí sa oblasť podania injekcie čo najrýchlejšie prepláchnuť 10 až 15 ml fyziologického roztoku obsahujúceho 5 až 10 mg fentolamínu, adrenergického blokačného činidla. Na tento účel je potrebné použiť injekčnú striekačku s tenkou hypodermickou ihlou, aby bol roztok infiltrovaný do celej oblasti, ktorá je ľahko identifikovateľná svojím chladným, tvrdým a bledým vzhľadom. Sympatická blokáda fentolamínom spôsobuje okamžité a nápadné lokálne hyperemické zmeny, ak je oblasť infiltrovaná do 12 hodín. Fentolamín má byť podaný čo najskôr po zaznamenaní extravazácie a infúzia noradrenalínu má byť zastavená.

Pomocné látky

Ampulky obsahujúce 1 ml, 2 ml, 4 ml alebo 5 ml koncentráту na infúzny roztok obsahujú menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v ampulke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Každá ampulka obsahujúca 8 ml koncentrátu na infúzny roztok obsahuje 26,4 mg (1,12 mmol) sodíka, čo zodpovedá 1,32 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Každá ampulka obsahujúca 10 ml koncentrátu na infúzny roztok obsahuje 33 mg (1,40 mmol) sodíka, čo zodpovedá 1,65 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neodporúčané kombinácie

- Prchavé halogénové anestetiká: závažná ventrikulárna arytmia (zvýšenie excitability srdca).
- Imipramínové antidepresíva: paroxyzmálna hypertenzia s možnou arytmiou (inhibícia vstupu sympatomimetík do sympatických nervových vlákien).
- Sérotonínergické-adrenergické antidepresíva: paroxyzmálna hypertenzia s možnou arytmiou (inhibícia vstupu sympatomimetík do sympatických nervových vlákien).
- Digitálisové glykozidy.
- Levodopa.
- Chlórfeniramín-chlorid, tripeleennamin hydrochlorid a dezipramín: významne zvyšujú toxicitu noradrenalínu.
- Antihistaminiká, pretože niektoré môžu blokovat' príjem katecholamínov periférnymi tkanivami a zvyšovat' toxicitu podaného noradrenalínu.

Použitie presorických amínov s cyklopropánom, halotánom, chlórformom, enfluránom alebo inými halogénovými anestetikami môže spôsobiť vážne srdcové arytmie; pretože je možné zvýšené riziko fibrilácie komôr, má byť noradrenalín používaný s opatrnosťou u pacientov, ktorým sú podávané tieto alebo iné lieky zvyšujúce senzibilitu srdca alebo u pacientov, u ktorých sa prejavuje hlboká hypoxia alebo hyperkapnia.

Kombinácie, ktoré vyžadujú opatrenia na používanie

- Neselektívne inhibítory enzýmu monoaminoxidázy (MAO): zvýšenie presorického účinku sympatomimetika, ktoré je zvyčajne stredne silné. Majú sa používať len pod starostlivým lekárskej dohľadom.
- Selektívne inhibítory MAO-A: extrapoláciou z neselektívnych inhibítorov MAO, riziko zvýšenia presorického účinku. Majú sa používať len pod starostlivým lekárskej dohľadom.
- Linezolid: extrapoláciou z neselektívnych inhibítorov MAO, riziko zvýšenia presorického účinku. Majú sa používať len pod starostlivým lekárskej dohľadom.

Noradrenalín má byť používaný s maximálnou opatrnosťou u pacientov, ktorí užívajú inhibítory MAO alebo do 14 dní od ukončenia tejto terapie.

Účinky noradrenalínu môžu byť zosilnené guanetidínom, guanadrelom, rezerpínom, metyldopou alebo tricyklickými antidepresívami, amfetamínom, doxaprámom, mazindolom alebo alkaloidmi z rauwolfie.

Pri používaní noradrenalínu s alfa- alebo beta-blokátormi je potrebná opatrnosť, pretože môže dôjsť k závažnej hypertenzii.

Pri používaní noradrenalínu s nasledujúcimi liekmi je potrebná opatrnosť, pretože môžu spôsobiť zvýšenie účinku na srdce: hormóny štítnej žľazy, srdcové glykozidy, antiarytmiká.

Námeľové alkaloidy (ergoloid mezyláty, ergotamín, dihydroergotamín, ergometrín, metylergometrín a metysergid) alebo oxytocín môžu zvýšiť vazopresorický alebo vazokonstriktívny účinok.

Súčasné podávanie propofolu a noradrenalínu môže viesť k vzniku syndrómu propofolovej infúzie (PRIS).

Dezmopresín alebo vazopresín: ich antidiuretický účinok je znížený.

Lítium znižuje účinok noradrenalínu.

Infúzne roztoky noradrenalínu sa nemajú miešať s inými liekmi (okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Norepinephrine Kalceks môže poškodiť placentárnu perfúziu a spôsobiť bradykardiu plodu. Môže mať tiež kontrakčné účinky na maternicu tehotnej ženy a spôsobiť asfyxiu plodu v neskorom štádiu gravidity. Je preto nutné zvážiť pomer rizika pre plod a možného benefitu pre matku.

Dojčenie

Nie je známe, či sa tento liek vylučuje do materského mlieka. Keďže sa mnoho liekov vylučuje do materského mlieka, je potrebné postupovať opozorne pri podaní noradrenalínu dojčiacej žene.

Fertilita

Neuskutočnili sa žiadne štúdie, ktoré by zbierali údaje o vplyve noradrenalínu na plodnosť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nie sú k dispozícii žiadne informácie. Vedenie vozidiel a obsluha strojov sa preto neodporúča.

4.8 Nežiaduce účinky

Tabuľka 2 uvádza nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytli po liečbe noradrenalinom. Tieto údaje boli z veľkej časti zhromaždené zo spontánneho hlásenia a vzhľadom k problému pri výpočte frekvencie zo spontánneho hlásenia je frekvencia týchto nežiaducich účinkov "neznáma" (z dostupných údajov ju nemožno určiť). Nežiaduce reakcie sú uvedené v zostupnom poradí frekvencie v každej triede orgánových systémov (System Organ Class, SOC).

Tabuľka 2 Nežiaduce reakcie noradrenalinu zaznamenané prostredníctvom spontánneho hlásenia

Trieda orgánových systémov (SOC)	Nežiaduci účinok
Psychické poruchy	Úzkosť, nespavosť, zmätenosť, slabosť, psychotický stav
Poruchy nervového systému	Prechodná bolesť hlavy, tras
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Bradykardia ¹ , arytmia, zmeny v elektrokardiograme, tachykardia, kardiogénny šok, stresová kardiomyopatia, palpitácie, zvýšenie kontraktility srdcového svalu spôsobené beta-adrenergickým účinkom na srdce (inotropné a chronotropné)
Poruchy ciev	Hypertenzia, periférna ischémia ² vrátane gangrény končatín, zníženie plazmatického objemu pri dlhodobej aplikácii, ischemické poškodenie v dôsledku silného vazokonstrikčného účinku, ktoré môže viesť k pocitu chladu a bledosti končatín
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nevoľnosť, vracanie
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Bledosť, zjazvenie kože, modré sfarbenie kože, návaly horúčavy alebo sčervenenie kože, vyrážky na koži, žihľavka alebo svrbenie
Poruchy obličiek a močových ciest	Zadržovanie moču
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Dýchavičnosť
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Extravazácia, nekróza v mieste podania injekcie

¹ Bradykardia, pravdepodobne ako výsledok reflexného zvýšenia krvného tlaku

² Ischémia, v dôsledku silného vazokonstrikčného účinku a tkanivovej hypoxie

Nepretržité podávanie vazopresorického lieku na udržanie krvného tlaku bez doplnenia krvného objemu môže spôsobiť nasledujúce príznaky:

- závažná periférna a viscerálna vazokonstrikcia,
- zníženie prietoku krvi obličkami,
- zníženie produkcie moču,
- hypoxia,
- zvýšenie hladín laktátu v sére.

V prípade precitlivosti alebo predávkovania sa môžu častejšie objaviť nasledujúce účinky: hypertenzia, fotofóbia, retrosternálna bolesť, faryngeálna bolesť, bledosť, silné potenie a vracanie.

Vazopresorický účinok (vyplývajúci z adrenergického účinku na cievy) môže byť znížený súčasným podávaním alfa-blokátora (fentolamín-mezylátu), zatiaľ čo podávanie beta-blokátora (propranololu) môže viesť k zníženiu stimulačného účinku lieku na srdce a k zvýšeniu hypertenzného účinku (znížením arteriálnej dilatácie), ktoré je výsledkom beta-1 adrenergickej stimulácie.

Dlhodobé podávanie akéhokoľvek silného vazopresorika môže viesť k vyčerpaniu objemu plazmy, čo má byť nepretržite upravované primeranou náhradou tekutiny a elektrolytu. Ak nie je objem plazmy

upravovaný, môže sa po ukončení infúzie noradrenalínu vrátiť hypotenzia, alebo sa krvný tlak môže udržať za súčasného rizika závažnej periférnej a viscerálnej vazokonstrikcie so znížením prietoku krvi.

Môže sa vyskytnúť hypertenzia, ktorá môže byť spojená s bradykardiou, bolesťou hlavy a periférnou ischémiou, vrátane gangrény končatín.

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

Predávkovanie môže spôsobiť bolesť hlavy, ťažkú hypertenziu, reflexnú bradykardiu, výrazné zvýšenie periférnej rezistencie a znížený výkon srdca. Tieto príznaky môžu byť sprevádzané silnými bolesťami hlavy, krvácaním do mozgu, fotofóbiou, retrosternálnou bolesťou, bledosťou, horúčkou, silným potením, pľúcnym edémom a vracaním.

Liečba

V prípade náhodného predávkovania, o ktorom svedčí nadmerné zvýšenie krvného tlaku, prerušte podávanie, kým sa stav pacienta nestabilizuje.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Adrenergiká a dopamínergiká, ATC kód: C01CA03

Noradrenalín má veľmi silný účinok na alfa-receptory a miernejší účinok na beta-1 receptory. Noradrenalín spôsobuje generalizovanú vazokonstrikciu, s výnimkou koronárnych ciev, ktoré sa nepriamo rozširujú zvýšením spotreby kyslíka. To má za následok zvýšenie sily a (v neprítomnosti vagálnej inhibície) rýchlosti kontrakcie myokardu. Zvyšuje sa periférny odpor a zvyšuje sa diastolický a systolický tlak.

Vaskulárne účinky noradrenalínu pri zvyčajne používaných klinických dávkach je výsledkom súbežnej stimulácie alfa- a beta-adrenergických receptorov v srdci a vaskulárnom systéme. Účinok lieku je zameraný hlavne na alfa-receptory, s výnimkou srdca. To má za následok zvýšenie sily a (v neprítomnosti vagálnej inhibície) rýchlosti kontrakcie myokardu. Zvyšuje sa periférny odpor a zvyšuje sa diastolický a systolický tlak.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Existujú dva stereoizoméry noradrenalínu. Norepinephrine Kalceks 1 mg/ml koncentrát na infúzny roztok obsahuje biologicky aktívny L-izomér.

Absorpcia

- Subkutánne: nízka.
- Perorálne: Noradrenalín je po perorálnom podaní rýchlo inaktívovaný v gastrointestinálnom trakte.
- Po intravenóznom podaní má noradrenalín plazmatický polčas okolo 1 až 2 minút.

Distribúcia

Noradrenalín je z plazmy rýchlo eliminovaný kombináciou opätovného bunkového vstrebávania a metabolizmu. Krvno-mozgovou bariérou neprechádza ľahko.

Biotransformácia

- Metylácia katechol-o-metyltransferázou.
- Deaminácia monoaminoxidázou (MAO).
- Konečným metabolitom oboch reakcií je 4-hydroxy-3-metoxymandľová kyselina.
- Prechodné metabolity zahŕňajú normetanefrín a 3,4-dihydroxymandľovú kyselinu.

Eliminácia

Noradrenalin sa eliminuje močom hlavne ako glukuronidový alebo sulfátový konjugát metabolitov. Až 16 % intravenózne dávky sa vylučuje v nezmenenej forme močom pomocou metylovaných a deaminovaných metabolitov vo voľných a konjugovaných formách.

Pediatrická populácia

Nie sú k dispozícii žiadne údaje z farmakokinetických štúdií u pediatrickej populácie.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Väčšina nežiaducich účinkov pripisovaných sympatomimetikám je spôsobených nadmernou stimuláciou sympatického nervového systému sprostredkovanou rôznymi adrenergými receptormi.

Noradrenalin môže poškodiť placentárnu perfúziu a spôsobiť bradykardiu plodu. Môže mať tiež kontrakčný účinok na maternicu v tehotenstve a spôsobiť asfyxiu plodu v neskorom štádiu gravidity.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Chlorid sodný
Kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Bola hlásená inkompatibilita infúzných roztokov obsahujúcich noradrenalinium-tartarát s nasledujúcimi látkami: soli železa, alkalizačné a oxidačné látky, barbituráty, chlórpheniramin, chlórótiazid, nitrofurantoin, novobiocin, fenytoín, hydrogénuhličitan sodný, jodid sodný, streptomycín, sulfadiazín, sulfafurazol.

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená ampulka

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

Čas použiteľnosti po otvorení ampulky

Po otvorení má byť roztok nariadený okamžite.

Čas použiteľnosti po zriedení

Chemická a fyzikálna stabilita po otvorení bola preukázaná počas 48 hodín pri 25 °C a pri 2-8 °C, ak bol liek nariadený na koncentráciu 4 mg/l alebo 40 mg/l noradrenalinu v roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) alebo v roztoku glukózy 50 mg/ml (5%) alebo v roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) s glukózou 50 mg/ml (5%).

Z mikrobiologického hľadiska sa má zriedený infúzny roztok použiť okamžite. Ak nie je použitý okamžite, čas a podmienky uchovávania lieku po nariadení do infúzie sú na zodpovednosti

používateľa a normálne čas nemá presahovať 24 hodín pri 2-8 °C, pokiaľ riedenie neprebehlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Ampulky uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

1 ml, 2 ml, 4 ml, 5 ml, 8 ml alebo 10 ml roztoku naplneného v bezfarebných ampulkách s označením bodu zlomu. Ampulky sú uložené do vložky a vložené do škatuľky.

Veľkosť balenia: 5 alebo 10 ampuliek

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Len na jednorazové použitie. Všetok nepoužitý obsah zlikvidujte.

Pred použitím roztok vizuálne skontrolujte. Roztok nemá byť použitý, ak obsahuje viditeľné/pevné častice.

Nepoužívajte roztok na infúziu, ak má hnedú farbu.

Pred použitím zried'te:

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

Buď pridajte 2 ml koncentrátu k 48 ml roztoku glukózy 50 mg/ml (5%) (alebo k niektorému z roztokov na riedenie spomenutých vyššie) na podanie injekčnou pumpou alebo pridajte 20 ml koncentrátu k 480 ml roztoku glukózy 50 mg/ml (5%) (alebo k niektorému z roztokov na riedenie spomenutých vyššie) na podanie s počítadlom kvapiek. V oboch prípadoch je konečná koncentrácia infúzneho roztoku 40 mg/l noradrenalinu (čo zodpovedá 80 mg/l noradrenalinium-tartarátu). Môžu byť použité aj iné riedenia iné ako 40 mg/l noradrenalinu. Pri použití iného riedenia ako 40 mg/l noradrenalinu sa má pred začatím liečby starostlivo skontrolovať výpočet rýchlosti infúzie.

Liek je kompatibilný s infúznymi vakmi z polyvinylchloridu (PVC), etylvinylacetátu (EVA) alebo polyetylénu (PE).

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

AS KALCEKS

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

Tel.: +371 67083320

E-mail: kalceks@kalceks.lv

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

Reg.č.: 78/0116/20-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 11. júla 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2022