

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Norepinephrine hameln 0,2 mg/ml infuzní roztok

(Síla může být v národních verzích informací o přípravku vyjádřena odlišně v závislosti na vyjádření v norepinefrin-tartrate nebo norepinefrinové báze, aby se zohlednily zavedené národní definice používané v klinické praxi.)

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje norepinephrinum 0,2 mg, což odpovídá norepinephrini tartras 0,4 mg. Jedna 50 ml injekční lahvička obsahuje norepinephrinum 10 mg, což odpovídá norepinephrini tartras 20 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jeden ml roztoku obsahuje 3,55 mg sodíku.

Jedna 50 ml injekční lahvička obsahuje 177,50 mg sodíku. Viz bod 4.4.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok

Čirý, bezbarvý nebo téměř bezbarvý roztok bez viditelných částic.

pH 3,2 - 4,2

Osmolalita 270-310 mOsmol/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Indikováno u dospělých k použití v naléhavých situacích jako prostředek pro obnovu krevního tlaku při akutní hypotenzi.

4.2 Dávkování a způsob podání

Norepinephrine hameln se má používat s vhodnou injekční pumpou, která je schopna přesně a konzistentně podávat minimální stanovený objem při přísně kontrolované rychlosti infuze v souladu s pokyny pro titraci dávky.

Pacient má být po dobu léčby norepinefrinem pečlivě sledován. Krevní tlak má být pečlivě monitorován a kontrolován přednostně pomocí monitorování arteriálního krevního tlaku.

Dávkování

Dospělí

Všechna dávková doporučení jsou uvedena v jednotkách norepinefrinové **báze**.

Stabilizace krevního tlaku se nejlépe dosáhne intravenózní infuzí, např. pomocí stříkačkové infuzní pumpy. V závislosti na aktuální oběhové situaci se na stříkačkové infuzní pumpě nastaví rychlost chodu od 0,3 ml/hod (což odpovídá 1 mikrogram/minuta) do 6 ml/hod (což odpovídá 20 mikrogram/minuta). Dávkování závisí na aktuální hemodynamické situaci pacienta a u dospělého pacienta je obecně 1 – 20 mikrogramů/minuta, což odpovídá 0,014 - 0,28 mikrogramů na kg tělesné hmotnosti za minutu. V závislosti na klinické situaci mohou být nutné vyšší dávky.

Nedostatek krevního objemu (hypovolémie) a acidóza snižují účinnost norepinefrinu a musí být co nejdříve kompenzovány.

Trvání léčby:

Norepinefrin má být podáván tak dlouho, dokud je indikována podpora vazoaktivními léky.

Ukončení léčby:

Dávka norepinefrinu má být postupně snižována, protože náhlé vysazení může vést k akutní hypotenzi.

Porucha funkce ledvin nebo jater

Bezpečnost a účinnost u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Starší osoby

Plazmatická koncentrace a rychlost výskytu norepinefrinu jsou u starších osob zvýšené. Starší pacienti tak mohou být obzvláště citliví na účinky norepinefrinu.

Pediatrická populace

Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Pouze pro intravenózní podání.

Norepinephrine hameln se nemá před použitím ředit; dodává se připravený k použití. Neúmyslné naředění přípravku Norepinephrine hameln může vést k poddávkování pacientů a přetrvávající život ohrožující hypotenzi.

Norepinephrine hameln má být podáván formou intravenózní infuze přes centrální žilní katétr nebo přes kanylu umístěnou do dostatečně velké žíly, aby se minimalizovalo riziko extravazace a následné nekrózy tkáně.

Pro zahájení infuze se nedoporučuje podávat ruční plnicí bolus.

Při předávání injekční stříkačky je nutná opatrnost, aby se zabránilo hemodynamické nestabilitě. Má být podporováno kontinuální podávání prostřednictvím systému dvojité pumpy a prodlužovacího setu snižujícího objem mrtvého prostoru.

Nemá se mísit s jinými léčivými přípravky. Informace o inkompatibilitách viz bod 6.2.

4.3 Kontraindikace

Norepinefrin se nesmí používat v případě:

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- Hypertenze;
- Hypertyreóza;
- Feochromocytom;
- Glaukom s úzkým úhlem;

- Adenom prostaty s tvorbou reziduální moči;
- Paroxysmální tachykardie;
- Vysokofrekvenční absolutní arytmie;
- Závažná dysfunkce ledvin;
- Koronární a myokardiální onemocnění;
- Sklerotické cévní změny;
- Cor pulmonale.

Norepinefrin se nesmí podávat intraarteriálně.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Norepinephrine hameln je určen k infuzi prostřednictvím centrálního katétru nebo kanyly zavedené do dostatečně velké žíly. Extravazace roztoku může způsobit lokální nekrózu tkáně. Místo infuze je třeba často kontrolovat. Pokud dojde k extravazaci, je třeba infuzi okamžitě zastavit a místo neprodleně infiltrovat fentolaminem, pečlivě sledovat zlepšení a znovu posoudit další léčbu ke zvrácení ischemického účinku (viz bod 4.9).

Pokud není vyrovnán objem plazmy, může dojít k závažné viscerální a periferní vazokonstrikci s rizikem snížení průtoku krve (např. snížení průtoku krve ledvinami) a poškození tkání laktátovou acidózou. Proto je třeba před podáním norepinefrinu provést bilanci tekutin.

Opatrnost se doporučuje v případech nevyrovnaného diabetického metabolismu, hyperkalcémie a hypokalémie.

U pacientů s vrozenými srdečními vadami s levoprávním zkratem, jako je perzistující foramen ovale, defekt síňového septa nebo defekt komorového septa, může norepinefrin způsobit zvýšení plicní cévní rezistence vedoucí k pravolevému zkratu (reverze zkratu, Eisenmengerova reakce).

Užívání norepinefrinu může vést k pozitivním výsledkům dopingových testů. Kromě toho může být použití norepinefrinu jako dopingového prostředku zdraví nebezpečné.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 177,50 mg sodíku v 50 ml injekční lahvičce, což odpovídá 8,9 % WHO doporučeného maximálního denního příjmu 2 g sodíku pro dospělého člověka.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Při anestezii halotanem, enfluranem, isofluranem nebo jinými inhalačními narkotiky je třeba dbát opatrnosti při současném podávání norepinefrinu z důvodu rizika srdeční arytmie. Podobně je třeba očekávat zvýšenou náchylnost k srdečním arytmiím při podávání přípravků, které mohou senzibilizovat srdce k arytmiím, např. digitalisové přípravky, a přípravků, které mohou vést k hypokalémii, např. diuretika.

Účinek norepinefrinu může být zvýšen nebo může být zvýšen účinek zvyšující krevní tlak, pokud jsou současně podávány následující látky: tri- a tetracyklická antidepresiva, parasimpatolytika (např. atropin), některá antihistaminika (např. difenhydramin, chlorfenamin), guanetidín, reserpin, methyldopa, levothyroxin, karbazochrom, ornipresin, alkohol, inhibitory monoaminoxidázy (např. moklobemid nebo fenelzin) a katechol-O-metyltransferázy (COMT), theofylin a jeho deriváty ve vysokých dávkách, linezolid a methylthionium-chlorid.

Současné podávání lokálních anestetik může vést k vzájemnému zesílení účinku.

Současné podávání β -blokátorů nebo fenothiazinů může vést ke snížení nebo oslabení účinku norepinefrinu zvyšujícího krevní tlak. Při současném použití blokátorů α -receptorů (např. fenoxylbenzaminu) může být účinek norepinefrinu dokonce opačný (= snížení krevního tlaku).

Účinek antidiabetik snižující hladinu cukru v krvi je norepinefrinem snižován.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o použití norepinefrinu u těhotných žen nejsou k dispozici nebo jsou omezené. Studie na zvířatech jsou z hlediska reprodukční toxicity nedostatečné.

Norepinefrin může zhoršit placentární perfuzi a vyvolat bradykardii plodu. Může také působit kontraktálně na těhotnou dělohu a vést k asfyxii plodu v pozdním těhotenství. Tato možná rizika pro plod má být, proto zvážena oproti potenciálnímu přínosu pro matku.

Norepinefrin hameln se v průběhu těhotenství nedoporučuje, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu norepinefrinem.

Kojení

O použití norepinefrinu během kojení nejsou k dispozici žádné informace. Norepinefrin se však nevstřebává ústy, proto se neočekává, že má expozice norepinefrinu z mateřského mléka mít nežádoucí účinky pro kojenné dítě. Norepinefrin hameln lze během kojení používat.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné informace.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

4.8 Nežádoucí účinky

Možné nežádoucí účinky jsou způsobeny hlavním účinkem norepinefrinu a obvykle jsou důsledkem příliš vysoké dávky nebo příliš rychlého intravenózního podání. Četnost níže uvedených nežádoucích reakcí nelze z dostupných údajů určit.

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Poruchy metabolismu a výživy	Není známo	Hyperglykémie, metabolická acidóza
Poruchy nervového systému	Není známo	Bolest hlavy, pocity nejistoty a úzkosti, třes, neklid, zmatené stavy a psychózy
Srdeční poruchy	Není známo	Palpitace, příznaky anginy pectoris, ischemie myokardu, poškození myokardu, akutní srdeční insuficience, zátěžová kardiomyopatie Nadměrné dávkování nebo rychlé intravenózní podání může mít za následek prudký vzestup

		krevního tlaku, reflexní bradykardii a srdeční arytmie, v krajním případě fibrilaci komor
Cévní poruchy	Není známo	Periferní ischemie, která může vést ke gangréne končetin. Vazokonstrikce v mnoha oblastech proudu, zejména v kůži, sliznicích a ledvinách; pocit chladu v končetinách; Zvýšení krevního tlaku, které může být nadměrné s rizikem krvácení do mozku.
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Není známo	Dušnost, plicní edém při příliš vysokém zvýšení krevního tlaku.
Gastrointestinální poruchy	Není známo	Hypersalivace, nauzea, zvracení.
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Není známo	Bledost, pocení
Poruchy ledvin a močových cest	Není známo	Oligurie, anurie, mikční obtíže
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Není známo	Ischemická nekróza v místě aplikace (např. na kůži), zejména při para- nebo perivazálním podání

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

4.9 Předávkování

Příznaky intoxikace

Při otravě předávkováním se v důsledku celkové vazokonstrikce objevují následující příznaky:

Systemové

Zvýšení krevního tlaku; bledá až bledě šedá, studená, špatně prokrvená kůže; reflexní bradykardie v důsledku parasymptické kontraregulace; srdeční arytmie, v extrémních případech až fibrilace komor; centralizace oběhu, dušnost, závratě, mdloby, respirační paralýza, plicní edém.

Při nekróze myokardu: známky insuficience a případně poruchy rytmu.

Při arteritidě v oblasti stěv: gastrointestinální příznaky.

Lokální

Zpočátku bíle zbarvené oblasti kůže podél infuzní žíly, později může dojít k rozsáhlé a hluboké kožní nekróze.

Terapie intoxikace

V případě předávkování je třeba léčbu vysadit a zahájit vhodnou korekční léčbu.

V případě mimo cévního poškození tkáně je třeba infuzi okamžitě zastavit. Postižené místo má být infiltrováno vazodilatačním přípravkem (viz bod 4.4).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

Srdeční a cévní účinky norepinefrinu v dávkách běžně používaných v klinické praxi jsou výsledkem současné stimulace beta-1 adrenergních receptorů v srdci a alfa receptorů v krevních cévách. S výjimkou srdce působí převážně na alfa receptory.

Farmakodynamické účinky

Norepinefrin je fyziologický hormon sympatického nervového systému, centrálního nervového systému a chromafinních buněk dřeně nadledvin.

Fyziologické funkce norepinefrinu jsou jen částečně stejné jako u epinefrinu: norepinefrin má srovnatelně silný účinek na α - a β_1 -receptory, ale jen slabý účinek na β_2 -receptory. Jeho nejvýraznější vlastností je vyvolání vazokonstrikce (α -mimetický účinek), na rozdíl od epinefrinu se týká i cév kosterního svalstva. To má za následek zvýšení periferního odporu a výrazné zvýšení krevního tlaku.

Účinek norepinefrinu na srdeční β_1 -receptory je srovnatelný s účinkem epinefrinu, ale je většinou maskován vlivem zvýšení krevního tlaku, který prostřednictvím baroreceptorů vyvolává parasympatickou bradykardii. Přesto je třeba po podání norepinefrinu očekávat také tachykardii a arytmií.

V důsledku zvýšení krevního tlaku pod norepinefrinem se často zvyšuje průtok krve v oblastech s autoregulací, jako je centrální nervový systém a koronární tepny; na druhé straně se snižuje perfuze ledvin.

Účinek norepinefrinu na β_2 -receptory, například v hrudních svalech, je malý. Vliv norepinefrinu na metabolismus sacharidů a tuků je také na rozdíl od epinefrinu patrný pouze ve vyšším farmakologickém rozmezí dávek.

Většina nežádoucích účinků, které lze přičíst sympatomimetikům, je důsledkem nadměrné stimulace sympatického nervového systému prostřednictvím různých adrenergních receptorů.

Kombinací norepinefrinu s blokátory α -receptorů nebo vazodilatancií lze oslabit jeho účinek zvyšující krevní tlak a měnit poměr mezi α -mimetickou vazokonstrikcí a β_1 -mimetickou stimulací srdce.

Z terapeutického hlediska jsou důležité následující účinky norepinefrinu: při septickém šoku hraje zásadní roli zvýšení krevního tlaku, zejména v případě ztráty cévního tonu. V případě existující hypotenze se projevuje také β_1 -agonistický (pozitivně inotropní a pozitivně chronotropní) srdeční účinek norepinefrinu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Existují dva stereoizomery norepinefrinu, Norepinephrine hemeln obsahuje biologicky aktivní L-izomer.

Absorpce

Subkutánní: nízká.

Perorální: norepinefrin je po perorálním podání rychle inaktivován v gastrointestinálním traktu.

Intravenózní podání: norepinefrin má plazmatický poločas přibližně 1 až 2 minuty.

Distribuce

Norepinefrin se z plazmy rychle odstraňuje kombinací buněčného zpětného vychytávání a metabolismu. Přes hematoencefalickou bariéru nepřestupuje snadno.

Biotransformace

Norepinefrin podléhá metylaci katechol-O-metyltransferázou a deaminaci monoaminoxidázou.

Konečnými metabolity z obou jsou kyselina 4-hydroxy-3-metoxymandlová, zatímco mezi meziprodukty patří normetanefrin a kyselina 3,4-dihydroxymandlová.

Eliminace

Norepinefrin se vylučuje především jako glukuronidové nebo sulfátové konjugáty metabolitů v moči.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení karcinogenního potenciálu a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát dinatrium-edetátu

Chlorid sodný

Hydroxid sodný (na úpravu pH)

Kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

Bylo hlášeno, že infuzní roztoky obsahující norepinefrin-tartrát jsou inkompatibilní s následujícími látkami: alkálie a oxidační činidla, barbituráty, chlorfenamin, chlorthiazid, nitrofurantoin, novobiocin, fenytoin, hydrogenuhličitan sodný, jodid sodný, streptomycin.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička: 3 roky

Doba použitelnosti při použití

Tento léčivý přípravek se má použít okamžitě po prvním otevření.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Před podáním má být tento léčivý přípravek uchováván mimo chladničku, aby dosáhl teploty do 25 °C.

Uchovávání mimo chladničku:

Norepinephrine hameln může být uchováván i mimo chladničku při teplotě do 25 °C po dobu maximálně **6 měsíců**, poté má být zlikvidován. Léčivý přípravek se nemá po uchovávání mimo chladničku vracet zpět do chladničky. Doba uchovávání nesmí překročit dobu použitelnosti.

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

Čirá, bezbarvá neutrální 50 ml injekční lahvička ze skla třídy I, uzavřená šedou brombutylovou pryžovou zátkou typu I a odtrhovacím hliníkovým uzávěrem.

Balení obsahující 1, 5 nebo 10 injekční lahvička s 50 ml roztoku.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Norepinephrine hameln je již naředěn a připraven k použití. Má se používat bez předchozího ředění. Má být používán s vhodnou pumpou s ovladačem stříkačky, která je schopna přesně a konzistentně dodávat minimální stanovený objem při přísně kontrolované rychlosti infuze v souladu s pokyny pro titraci dávky uvedenými v bodě 4.2.

Tento léčivý přípravek nemá být používán, pokud není čirý a obsahuje částice nebo pokud injekční lahvička je porušená.

Pouze k jednorázovému použití.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

hameln pharma gmbh
Inselstrasse 1
317 87 Hameln
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO /REGISTRAČNÍ ČÍSLA

78/479/19-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. 2. 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

22. 2. 2022