Sp. zn. sukls121229/2025

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Norepinephrine Zentiva 1 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje norepinefrin-tartarát odpovídající 1,0 mg norepinefrinu (noradrenalinu).

Jedna 1ml ampulka obsahuje 1,0 mg norepinefrinu ve formě norepinefrin-tartarátu.

Pomocné látky se známým účinkem
Norepinephrine Zentiva 1 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok obsahuje 3,33 mg sodíku v jedné 1ml ampulce.

Jedna 4ml ampulka obsahuje 4,0 mg norepinefrinu ve formě norepinefrin-tartarátu.

Pomocné látky se známým účinkem
Norepinephrine Zentiva 1 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok obsahuje 13,3 mg sodíku v jedné 4ml ampulce.

Jedna 10ml ampulka obsahuje 10,0 mg norepinefrinu ve formě norepinefrin-tartarátu.

Pomocné látky se známým účinkem
Norepinephrine Zentiva 1 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok obsahuje 33,3 mg sodíku v jedné 10ml ampulce.

Po naředění podle doporučení jeden ml obsahuje 40 mikrogramům norepinefrinu ve formě norepinefrin-tartarátu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Čirý, bezbarvý až světle žlutý roztok bez viditelných částic.

Roztok má pH 3,0-4,0 a osmolaritu cca 280 mosmol/l.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Norepinephrine Zentiva je indikován u dospělých jako prostředek pro obnovu krevního tlaku v naléhavých situacích při akutní hypotenzi.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Tento léčivý přípravek musí být před použitím naředěn, postup pro naředění je uveden v bodě 6.6. Doporučená konečná koncentrace infuzního roztoku norepinefrin-tartarátu je 80 mg/l, což odpovídá 40 mg/l norepinefrinu. Pokud se použije jiné ředění, před zahájením léčby pečlivě zkontrolujte výpočet.

Počáteční rychlost infuze

Počáteční rychlost infuze má být mezi 10 ml/hod a 20 ml/hod (0,16-0,32 ml/min). To odpovídá 0,8 mg/hod až 1,6 mg/hod norepinefrin-tartarátu (nebo 0,4 mg/hod až 0,8 mg/hod norepinefrinu).

Titrace dávky

Jakmile je zahájena infuze norepinefrinu, je třeba dávku titrovat podle pozorovaného presorického účinku. Dávka potřebná k dosažení normálních hodnot krevního tlaku a jejich udržení je individuálně velmi proměnlivá. Cílem má být dosažení dolní hranice normálního systolického krevního tlaku (100-120 mmHg) nebo dosažení adekvátního průměrného arteriálního krevního tlaku (vyššího než 65-80 mmHg – v závislosti na stavu pacienta).

Tabulka 1 Titrace dávky infuzního roztoku norepinefrinu

Infuzní roztok norepinefrin 40 mg/l (40 µg/ml) norepinefrinu			
Tělesná hmotnost pacienta	Dávkování norepinefrinu (µg/kg/min)	Dávkování norepinefrinu (mg/hod)	Rychlost infuze (ml/hod)
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

Doba trvání léčby a monitorování
S infuzí norepinefrinu je třeba pokračovat tak dlouho, dokud není dosaženo adekvátního krevního tlaku a perfuze tkání bez léčby. Po dobu léčby norepinefrinem má být pacient pečlivě sledován. Norepinefrin má být podáván pouze zdravotnickými pracovníky, kteří jsou obeznámeni s jeho používáním a mají odpovídající vybavení pro adekvátní monitorování pacienta.

Ukončení léčby
Infuze norepinefrinu má být snižována postupně, protože rychlé vysazení může vést k akutní hypotenzi.

Porucha funkce ledvin/jater
S léčbou pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater nejsou žádné zkušenosti.

Starší pacienti
Obecně platí, že výběr dávky pro starší pacienty má být opatrný a začínat na dolní hranicí dávkovacího rozmezí, aby se zohlednily vyšší frekvence výskytu snížené funkce jater, ledvin nebo srdce a souběžná onemocnění nebo léčba jinými přípravky.

Pediatrická populace
Bezpečnost a účinnost norepinefrinu u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Cesta podání
Intravenózní podání.

Přípravek Norepinephrine Zentiva má být podáván jako naředěný roztok centrálním žilním katétrem. Infuze má mít řízenou rychlost pomocí injekční nebo infuzní pumpy nebo regulátoru průtoku.

Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na norepinefrin nebo na kteroukoliv pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
Hypotenze v důsledku deficitu krevního objemu (hypovolemie) (viz bod 4.4).
Nepoužívejte neředěný.
Nepoužívejte s anestetiky, jako je cyklopropan nebo halotan. Interakce viz bod 4.5.
Je třeba se vyvarovat podávání do žil dolních končetin u starších osob a pacientů s okluzivním onemocněním z důvodu možné vazokonstrikce (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Norepinefrin mají podávat pouze zdravotničtí pracovníci, kteří jsou obeznámeni s jeho používáním.

Norepinefrin se nemá podávat pacientům s hypotenzí způsobenou sníženým krevním objemem, s výjimkou naléhavých případů, kdy je třeba udržet průtoku krve koronárních a mozkových tepen, dokud není dokončena léčba náhrady objemu krve.

Norepinefrin má být používán pouze ve spojení s vhodnou náhradou objemu krve.

Pokud se norepinefrin podává nepřetržitě k udržení krevního tlaku při absenci náhrady objemu krve, může dojít k následujícímu: těžká periferní a viscerální vazokonstrikce, snížení perfuze ledvin, pokles výdeje moči, nedostatečný systémový průtok krve navzdory „normálnímu“ krevnímu tlaku, tkáňová hypoxie a laktátová acidóza. Náhrada objemu krve může být podávána před a/nebo souběžně s tímto přípravkem. Pokud je však ke zvýšení krevního objemu indikována plná krev nebo krevní plazma, podávejte samostatně (např. při souběžném podávání používejte Y-hadičku a oddělené nádobky).

Dlouhodobé podávání jakéhokoli silného vazopresoru může vést k snížení objemu plazmy, kterou je třeba průběžně korigovat vhodnou substituční terapií tekutinami a elektrolyty. Pokud objemy plazmy nejsou korigovány, může se po přerušení infuze znovu objevit hypotenze nebo může být udržován krevní tlak s rizikem závažné periferní a viscerální vazokonstrikce (např. snížená perfuze ledvin) se snížením krevního průtoku a tkáňovou perfuzí s následnou tkáňovou hypoxií a laktátovou acidózou a možným ischemické poškozením, vzácně byla hlášena gangréna končetin.

Během infuze norepinefrinu je třeba často kontrolovat krevní tlak a rychlost průtoku, aby se předešlo hypertenzi, která může být spojena s bradykardií, bolestmi hlavy a periferní ischemií, včetně vzácně gangrény končetin. Extravazace může způsobit lokální nekrózu tkáně (viz bod „Extravazace“ níže).

Opatrnost se doporučuje u pacientů se závažnou dysfunkcí levé komory spojenou s akutní hypotenzí. Podpůrná léčba má být zahájena současně s diagnostickým hodnocením. Norepinefrin má být vyhrazen pro pacienty s kardiogenním šokem a refrakterní hypotenzí, zejména u pacientů bez zvýšené systémové vaskulární rezistence.

Při výskytu poruch srdečního rytmu během léčby se musí snížit dávkování.

Srdeční arytmie se mohou objevit, pokud se norepinefrin používá ve spojení se srdečními senzibilizujícími přípravky, a mohou být pravděpodobnější u pacientů s hypoxií nebo hyperkapnií.

Zvláštní opatrnosti je třeba u pacientů s koronární, mezentericku nebo periferní vaskulární trombózou, protože norepinefrin může zvyšovat ischemii a rozšiřovat oblast infarktu, ledaže by bylo podání norepinefrinu dle ošetřujícího lékaře nezbytné jako život zachraňující výkon. Podobná opatrnost je nutná u pacientů s hypotenzí po infarktu myokardu a u pacientů s anginou pectoris, zejména s variantní Prinzmetalovou anginou pectoris, a u pacientů s diabetem, hypertenzí nebo hypertyreózou (viz bod 4.8).

Zvláštní opatrnosti je třeba u pacientů s jaterním selháním, těžkou renální dysfunkcí, ischemickou chorobou srdeční a zvýšeným intrakraniálním tlakem. Předávkování nebo konvenční dávky u hypersenzitivních osob (např. pacientů s hypertyreózou) mohou způsobit těžkou hypertenzi s prudkou bolestí hlavy, fotofobií, bodavou retrosternální bolestí, bledostí, intenzivním pocením a zvracením. Hypertenze může nakonec vést k akutnímu plicnímu edému, arytmii nebo zástavě srdce.

U diabetiků je třeba postupovat opatrně, protože norepinefrin zvyšuje hladinu glukózy v krvi (v důsledku glykogenolytického účinku v játrech a inhibice uvolňování inzulinu z pankreatu).

Starší pacienti mohou být obzvláště citliví na účinky norepinefrinu kvůli vyšší frekvenci výskytu jaterní, renální nebo srdeční dysfunkce a souběžných onemocnění a terapii jinými léčivými přípravky.

U dětí se použití norepinefrinu nedoporučuje (viz bod 4.2 a 5.2).

Je-li to indikováno, musí být před léčbou tímto přípravkem a/nebo v jejím průběhu zavedena a udržována substituční léčba krví nebo tekutinami, společně s polohou na zádech a elevací dolních končetin. Při infuzi norepinefrinu je třeba často kontrolovat krevní tlak a rychlost průtoku, aby se zabránilo hypertenzi. Proto je vhodné každé dvě minuty zaznamenávat krevní tlak od začátku podávání až po dosažení požadovaného krevního tlaku a poté každých pět minut, pokud se má v podání dále pokračovat. Při podávání norepinefrinu musí být rychlost průtoku neustále sledována a pacient nesmí nikdy zůstávat bez dozoru. Hypertenze nakonec může vést k akutnímu plicnímu edému, arytmii nebo srdeční zástavě.

Infuze norepinefrinu má být zastavena postupně, protože náhlé vysazení může vést ke katastrofálnímu poklesu krevního tlaku.

Extravazace
Místo infuze se musí často kontrolovat, zda je průtok volný. Je třeba dbát, aby nedocházelo k extravazaci norepinefrinu do tkání, neboť by v důsledku vazokostrikčního účinku přípravku mohlo dojít k lokální nekróze. Zblednutí podél průběhu žíly, do níž je podávána infuze, někdy bez zřejmé extravazace, je přičítáno konstrikci vasa vasorum se zvýšenou permeabilitou stěny žíly, což umožňuje mírný únik. Ve vzácných případech to může vést k povrchovému odumírání, zejména během infuze do žil nohou u starších pacientů nebo u pacientů s obliterativní vaskulární chorobou. Pokud tedy dojde k zblednutí tkání, je třeba zvážit změnu místa infuze, aby mohly účinky lokální vazokonstrikce ustoupit.

DŮLEŽITÉ – Antidotum extravazální ischemie
Aby se zabránilo odumírání a nekróze v oblastech, kde došlo k extravazaci, musí se oblast podání co nejdříve propláchnout 10-15 ml fyziologického roztoku obsahujícího 5-10 mg fentolaminu, adrenergního blokátoru. Má se používat injekční stříkačka s tenkou hypodermickou jehlou, kterou má být roztok volně infiltrován do oblasti, což lze snadno identifikovat podle chladného, tvrdého a bledého vzhledu. Jestliže je oblast infiltrována do 12 hodin, sympatická blokáda fentolaminem způsobuje okamžité a nápadné lokální hyperemické změny. Fentolamin má být podán co nejdříve po zaznamenání extravazace a infuze má být zastavena.

Pomocné látky
Přípravek Norepinephrine Zentiva obsahuje 13,3 mg sodíku v jedné 4ml ampulce, což odpovídá 0,7 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.
Přípravek Norepinephrine Zentiva obsahuje 33,3 mg sodíku v jedné 10ml ampulce, což odpovídá 1,7 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nevhodné kombinace:
- Těkavá halogenovaná anestetika: závažná ventrikulární arytmie (zvýšení srdeční vzrušivosti).
- Imipraminová antidepresiva: paroxysmální hypertenze s možností arytmie (inhibice vstupu sympatomimetik do sympatických vláken).

- Serotoninergně-adrenergní antidepresiva: paroxysmální hypertenze s možností arytmie (inhibice vstupu sympatomimetik do sympatických vláken).
- Digitalisové glykosidy.
- Levodopa.
- Chlorfeniramin-hydrochlorid, tripelenamin-hydrochlorid a desipramin: výrazně zvyšují toxicitu norepinephrinu.
- Antihistaminika, protože některá mohou blokovat příjem katecholaminů periferními tkáněmi a zvyšovat toxicitu podaného norepinefrinu.

Použití presorických aminů s cyklopropanem, halotanem, chloroformem, enfluranem nebo jinými halogenovanými anestetiky může způsobit závažné srdeční arytmie kvůli možnosti zvýšení rizika ventrikulární fibrilace. Norepinefrin má být používán s opatrností u pacientů, kteří užívají tyto nebo jiné látky senzibilizující srdce nebo kteří vykazují hlubokou hypoxii nebo hyperkapnii.

Kombinace vyžadující bezpečnostní opatření pro použití
- Neselektivní inhibitory monoaminooxidázy (MAO): zvýšení vazopresorického účinku sympatomimetika, které je obvykle středně závažné. Mají být používány pouze pod přísným lékařským dohledem.
- Selektivní inhibitory MAO-A: extrapolací z neselektivních inhibitorů MAO, riziko zvýšení vazopresorického účinku. Mají být používány pouze pod přísným lékařským dohledem.
- Linezolid: extrapolací z neselektivních inhibitorů MAO, riziko zvýšení vazopresorického účinku. Má být používán pouze pod přísným lékařským dohledem.

Norepinefrin má být používán s extrémní opatrností u pacientů užívajících inhibitory MAO nebo do 14 dnů po ukončení takové léčby.

Účinky norepinefrinu mohou být zesíleny guanethidinem, guanadrelem, reserpinem, methyldopou nebo tricyklickými antidepresivy, amfetaminem, doxapramem, mazindolem, alkaloidy rauwolfia.

Při podávání norepinefrinu s alfa- a beta-blokátory je nutná opatrnost, protože může dojít k závažné hypertenzi.

Při podávání norepinefrinu s následujícími přípravky je nutná opatrnost, protože mohou zvýšit srdeční účinky: hormony štítné žlázy, srdeční glykosidy, antiarytmika.

Námelové alkaloidy (ergoloid-mesyláty, ergotamin, dihydroergotamin, ergometrin, methylergometrin a metysergid) nebo oxytocin mohou zvyšovat vazopresorické a vazokonstrikční účinky.

Souběžné podávání propofolu a norepinefrinu může vést k syndromu infuze propofolu (PRIS).

Desmopresin nebo vasopresin: jeho antidiuretický účinek je snížen.

Lithium snižuje účinek norepinefrinu.

Infuzní roztoky norepinefrinu nemají být míseny s jinými přípravky (kromě těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství
Norepinefrin může zhoršit perfuzi placenty a vyvolat fetální bradykardii. Může mít také kontrakční účinky na dělohu v těhotenství a vést k asfyxii plodu v pozdní fázi těhotenství. Je proto potřeba zvážit tato možná rizika pro plod proti potenciálním přínosům pro matku.

Kojení
Není známo, zda se tento přípravek vylučuje do lidského mateřského mléka. Jelikož se mnoho léků do mateřského mléka vylučuje, je třeba postupovat opatrně, pokud je norepinefrin podáván kojící ženě.

Fertilita
Nebyly provedeny žádné studie shromažďující údaje o vlivu norepinefrinu na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nejsou k dispozici žádné údaje, proto se řízení ani obsluha strojů nedoporučuje.

4.8 Nežádoucí účinky

Tabulka 2 uvádí nežádoucí účinky, které se vyskytly po léčbě norepinefrinem. Tyto údaje byly do značné míry získány ze spontánních hlášení a vzhledem k problémům při výpočtu četnosti z hlášení je frekvence uvedených nežádoucích účinků „není známo“ (z dostupných údajů nelze určit). Nežádoucí účinky jsou uvedeny v sestupném pořadí podle frekvence v každé třídy orgánového systému (SOC).

Tabulka 2 Nežádoucí účinky norepinefrinu ze spontánního hlášení

Třída orgánových systémů (SOC)	**Nežádoucí účinky**
Psychiatrické poruchy	úzkost insomnie zmatenost slabost psychotický stav
Poruchy nervového systému	přechodná bolest hlavy, třes
Srdeční poruchy	bradykardie[1] arytmie změny na EKG tachykardie kardiogenní šok stresová kardiomyopatie palpitace vzestup kontraktility srdečního svalu v důsledku beta-adrenergního účinku na srdce (ionotropního a chronotropního)
Cévní poruchy	hypertenze periferní ischemie[2] včetně gangrény končetin snížení plazmy při dlouhodobém používání ischemické poškození v důsledku silného vazokonstrikčního účinku může mít za následek chlad a bledost končetin

Gastrointestinální poruchy	nauzea zvracení
Poruchy kůže a podkožní tkáně	bledost skarifikace kůže namodralá barva kůže návaly horka nebo zrudnutí kůže, kožní vyrážka, kopřivka nebo svědění
Poruchy ledvin a močového systému	retence moči
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	dyspnoe
Celkové poruchy a reakce v místě vpichu	extravazace nekróza v místě injekce

[1] Bradykardie, pravděpodobně jako reflexní důsledek zvýšení krevního tlaku.
[2] Ischemie, způsobená silným vazokonstrikčním účinkem a tkáňovou hypoxií.
Kontinuální podávání vazopresoru k udržení krevního tlaku bez náhrady objemu krve může způsobit následující příznaky:
- závažná periferní a viscerální vazokonstrikce,
- snížení průtoku krve ledvinami,
- snížení produkce moči,
- hypoxie,
- zvýšení hladiny laktátu v séru.

V případě hypersenzitivity nebo předávkování se mohou častěji objevit následující účinky: hypertenze, fotofobie, retrosternální bolest, faryngeální bolest, bledost, intenzivní pocení a zvracení.

Vasopresorický účinek (vyplývající z adrenergního působení na cévy) může být snížen souběžným podáváním alfa-blokátoru (fentolamin-mesilátu), zatímco podávání beta-blokátoru (propranololu) může vést ke snížení stimulačního účinku přípravku na srdce a ke zvýšení hypertenzního účinku (prostřednictvím snížení dilatace arteriol), vyplývajícího z beta-1-adrenergní stimulace.

Dlouhodobé podávání jakéhokoli silného vazopresoru může vést k depleci plazmatického objemu, která má být průběžně upravována vhodnou substitucí vody a elektrolytů. Pokud nedojde k úpravě plazmatických objemů, může se po přerušení infuze norepinefrinu opakovat hypotenze nebo může být udržován krevní tlak s rizikem těžké periferní a viscerální vazokonstrikce se snížením průtoku krve.

Může se objevit hypertenze, která může být spojena s bradykardií, bolestmi hlavy a periferní ischémií, včetně gangrény končetin.

Pokud se norepinefrin používá ve spojení se srdečními senzibilizujícími látkami, mohou se objevit srdeční arytmie, které mohou být pravděpodobnější u pacientů s hypoxií nebo hyperkapnií.

Norepinefrin má být používán pouze ve spojení s vhodnou náhradou krevního objemu. Dlouhodobé podávání může vést k depleci plazmatického objemu. Při infuzi norepinefrinu je třeba často kontrolovat krevní tlak a rychlost průtoku, aby se předešlo hypertenzi, která může být spojena s bradykardií, bolestmi hlavy a periferní ischemií, včetně vzácně gangrény končetin. Extravazace může způsobit lokální nekrózu tkáně.

Zvláštní opatrnosti je třeba u pacientů s jaterním selháním, těžkou renální dysfunkcí, ischemickou chorobou srdeční a zvýšeným intrakraniálním tlakem. Předávkování nebo konvenční dávky u hypersenzitivních osob (např. pacientů s hypertyreózou) mohou způsobit těžkou hypertenzi s prudkou bolestí hlavy, fotofobii, bodavou retrosternální bolest, bledost, intenzivní pocení a zvracení. Hypertenze může nakonec vést k akutnímu plicnímu edému, arytmii nebo zástavě srdce.

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 prostřednictvím webového formuláře **sukl.gov.cz/nezadouciucinky**

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Příznaky
Předávkování může vést k bolesti hlavy, těžké hypertenzi, reflexní bradykardii, výraznému zvýšení periferní rezistence a snížení srdečního výdeje. Může být doprovázeno silnými bolestmi hlavy, krvácením do mozku, fotofobií, retrosternální bolestí, bledostí, horečkou, intenzivním pocením, plicním edémem a zvracením.

Léčba
V případě náhodného předávkování, o čemž svědčí nadměrné zvýšení krevního tlaku, přípravek vysaďte a pacienta stabilizujte.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Kardiaka, adrenergní a dopaminergní látky,
ATC kód: C01CA03

Norepinefrin má velmi silný účinek na alfa receptory a mírnější účinek na beta-1 receptory. Norepinefrin způsobuje generalizovanou vazokonstrikci, kromě koronárních cév, které rozšiřuje nepřímo zvýšením spotřeby kyslíku. To má za následek zvýšení síly (za absence vagové inhibice) a rychlosti myokardiální kontrakce. Zvyšuje se periferní odpor a zvyšuje se diastolický a systolický tlak.

Cévní účinky norepinefrinu v obvykle používaných klinických dávkách vyplývají ze současné stimulace alfa a beta adrenergních receptorů v srdci a cévním systému. S výjimkou srdce působí převážně na alfa receptory. To má za následek zvýšení síly (za absence vagové inhibice) a rychlosti myokardiální kontrakce. Zvyšuje se periferní odpor a zvyšuje se diastolický a systolický tlak.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Existují dva stereoizomery norepinefrinu, biologicky aktivní L-izomer je ten, který je přítomen v přípravku Norepinephrine Zentiva 1 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok.

Absorpce
Subkutánně: špatná
Perorálně: norepinefrin je po perorálním podání rychle inaktivován v gastrointestinálním traktu
Po intravenózním podání má norepinefrin plazmatický poločas přibližně 1 až 2 minuty.

Distribuce
Norepinefrin je rychle vylučován z plazmy kombinací zpětného vychytávání v buňkách a metabolismu. Hematoencefalickou bariérou neprostupuje snadno.

Biotransformace
Methylace katechol-o-methyltransferázou
Deaminace monoaminooxidázou (MAO)
Konečným metabolitem obou je kyselina 4-hydroxy-3-methoxymandlová
Meziprodukty metabolitů zahrnují normetanefrin a kyselinu 3,4-dihydroxymandlovou.

Eliminace
Norepinefrin je vylučován převážně jako glukuronidové nebo sulfátové konjugáty metabolitů v moči. Až 16 % intravenózní dávky se vylučuje v nezměněné formě močí s methylovanými a deaminovanými metabolity ve volných a konjugovaných formách.

Pediatrická populace
Nejsou k dispozici žádná data o zkušenostech z farmakokinetických studií u pediatrických pacientů.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

Norepinefrin může zhoršit placentární perfuzi a vyvolat bradykardii u plodu. Může také vyvolat kontrakční účinek na dělohu a vést k asfyxii plodu v pozdní fázi těhotenství.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Dinatrium-edetát
Hydroxid sodný k úpravě pH
Kyselina chlorovodíková k úpravě pH
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Bylo hlášeno, že infuzní roztoky obsahující norepinefrin-tartarát jsou inkompatibilní s následujícími látkami: soli železa, alkálie a oxidační látky, barbituráty, chlorfeniramin, chlorothiazid, nitrofurantoin, novobiocin, fenytoin, hydrogenuhličitan sodný, jodid sodný, streptomycin, sulfadiazin, sulfafurazol.

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky kromě těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená ampulka
2 roky

Po otevření
Koncentrát pro infuzní roztok má být po otevření použit okamžitě.

Po naředění
Chemická a fyzikální stabilita při použití byla prokázána na dobu 48 hodin při teplotě 22 °C ± 2 °C při denních světelných cyklech a 30 °C pro naředěný koncentrát v 5% roztoku glukózy (w/v), 0,9% roztoku chloridu sodného (w/v) a v 0,45% roztoku chloridu sodného (w/v) s 5% roztokem glukózy (w/v).

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 doba nemá být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Veškerý nepoužitý přípravek, který zůstal v ampulce, musí být zlikvidován.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

Podmínky uchovávání po naředění viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Čiré skleněné ampule hydrolytické třídy I s odtrhávacím OPC o objemu 1 ml, 4 ml nebo 10 ml, lisovaná plastová krabička, krabička.

Velikosti balení: 10 ampulí obsahujících 1 ml; 5, 10 nebo 50 ampulí obsahujících 4 ml a 10 ampulí obsahujících 10 ml
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pouze k jednorázovému použití. Zlikvidujte veškery nepoužitý přípravek.

Léčivý přípravek nemá být použit, pokud roztok není bezbarvý až nažloutlý nebo pokud obsahuje viditelné částice / pevné látky.

Před použitím nařeďte jedním z těchto roztoků (ředicích roztoků): 5% (w/v) roztok glukózy, 0,9% (w/v) roztok chloridu sodného nebo 0,45% (w/v) roztok chloridu sodného s 5% (w/v) roztokem glukózy.

Poměry ředění (např.):
Přidejte 1 ml koncentrátu do 24 ml roztoku (ředícího roztoku).
Přidejte 2 ml koncentrátu do 48 ml roztoku (ředicího roztoku).
Přidejte 4 ml koncentrátu do 96 ml roztoku (ředicího roztoku).

Přidejte 10 ml koncentrátu do 240 ml roztoku (ředicího roztoku).
Přidejte 20 ml koncentrátu do 480 ml roztoku (ředicího roztoku).
Ve všech případech je konečná koncentrace infuzního roztoku 40 mg/l norepinefrinu (což odpovídá 80 mg/l norepinefrin-tartarátu. Lze použít i jiná ředění než na koncentraci 40 mg/l norepinefrinu. Pokud jsou použita jiná ředění než na koncentraci 40 mg/l norepinefrinu, před zahájením léčby pečlivě zkontrolujte výpočet rychlosti infuze.

Zředěný roztok má být čirý, bezbarvý a bez viditelných částic. Údaje o stabilitě naředěného roztoku viz bod 6.3.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

78/444/23-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. 9. 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

20. 9. 2025