

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Norepinephrine Noridem 1mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 1 mg norepinefrinu, což odpovídá 2 mg norepinefrin-tartarátu.

Obsah jedné ampulky je uveden v následující tabulce:

Množství koncentrátu	Množství norepinefrinu	Množství norepinefrin-tartarátu
1 ml	1 mg	2 mg
4 ml	4 mg	8 mg
10 ml	10 mg	20 mg

Po naředění dle doporučení obsahuje jeden ml roztoku 40 mg norepinefrinu, což odpovídá 80 mg norepinefrin-tartarátu.

Pomocné látky se známým účinkem

1 ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 3,47 mg sodíku.

4 ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahují 13,86 mg sodíku.

10 ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 34,66 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok [sterilní koncentrát].

Čirý, bezbarvý nebo nažloutlý roztok, bez viditelných částic.

pH: 3,0–4,0

Osmolalita: přibližně 280 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Po nařazení dle doporučení (bod 6.6) je konečná koncentrace infuzního roztoku 40 mg/l norepinefrinu, což odpovídá 80 mg/l norepinefrin-tartarátu.

Někteří lékaři mohou preferovat ředění na jiné koncentrace. Pokud se přistoupí k jinému ředění než 40 mg/l, je nutné před zahájením léčby pečlivě zkontrolovat výpočet rychlosti infuze.

Počáteční fáze infuze:

Počáteční rychlost infuze se má pohybovat mezi 10 ml/hod a 20 ml/hod (0,16 až 0,32 ml/min), což odpovídá 0,4 mg/hod až 0,8 mg/hod norepinefrinu (0,8 mg/hod až 1,6 mg/hod norepinefrin-tartarátu). Někteří lékaři mohou preferovat začít s nižší počáteční rychlostí infuze 5 ml/hod (0,08 ml/min), což odpovídá 0,2 mg/hod norepinefrinu (0,4 mg/hod norepinefrin-tartarátu).

Titrace dávky:

Po zavedení infuze norepinefrinu musí být dávka titrována po 0,05–0,1 µg/kg/min norepinefrinu podle pozorovaného účinku na tlak. Existují velké individuální rozdíly v dávce potřebné k dosažení a udržení normotenze. Cílem má být dosažení nízkého normálního systolického krevního tlaku (100–120 mmHg) nebo dosažení adekvátního středního arteriálního krevního tlaku (vyššího než 65–80 mmHg – v závislosti na stavu pacienta).

Tabulka 1 Titrace dávky infuzního roztoku norepinefrinu

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

V podávání infuze norepinefrinu pokračujte tak dlouho, dokud není udržován adekvátní krevní tlak a tkáňová perfuze bez léčby. Pacient musí být po dobu léčby norepinefrinu pečlivě sledován.

Norepinefrin je podáván pouze zdravotnickými pracovníky, kteří jsou obeznámeni s jeho používáním a mají vhodné vybavení k adekvátnímu monitorování pacienta.

Ukončení léčby

Infuzi norepinefrinu je třeba snižovat postupně a vyhnout se náhlému ukončení léčby, které může vést k akutní hypotenzi.

Porucha funkce jater/ledvin

S léčbou pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin nejsou žádné zkušenosti (bod 4.4).

Starší osoby

Obecně platí, že dávka u starších pacientů se volí s obezřetností a začíná na dolní hranici dávkovacího rozmezí, aby se zohlednila vyšší frekvence snížené funkce jater, ledvin nebo srdce a souběžné onemocnění nebo léčba jinými léčivými přípravky (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost norepinefrinu u dětí a dospívajících mladších 18ti let nebyla dosud stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje.

Způsob podání

Cesta podání

Intravenózní podání pouze po naředění.

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

Infuze má být podávána řízenou rychlostí buď injekční nebo infuzní pumpou nebo pomocí počítadla kapek.

Norepinefrin má být podáván jako naředěný roztok a má být podáván centrálním žilním katetrem.

Pokud není použit centrální žilní katetr, má být infuze norepinefrinu podána do velké žíly, zejména do předloketní žíly, aby se minimalizovalo riziko ischemické nekrózy (kůže, končetin), (viz bod 4.4 „Extravazace“).

Pokud je to možné, je třeba vyhnout se technice navázání katetru, jelikož obstrukce průtoku krve v okolí hadičky může způsobit stagnaci a zvýšení lokální koncentrace léčivého přípravku.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Hypotenze v důsledku nízkého objemu krve (hypovolémie), (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Nepoužívejte neředěný.

Norepinefrin je kontraindikován u pacientů s hypotenzí způsobenou nedostatkem krevního objemu, s výjimkou naléhavých případů, kdy je zapotřebí udržet perfuzi koronárních a mozkových tepen do doby, než je dokončena objemová substituční terapie (viz bod 4.3).

Norepinefrin se má používat pouze společně s vhodnými substituenty krevního objemu (viz bod 4.8).

Pokud je norepinefrin nepřetržitě podáván k udržení krevního tlaku bez náhrady krevního objemu, může dojít k následujícím komplikacím: těžká periferní a viscerální vazokonstrikce, snížená perfuze ledvin

a snížená produkce moči, nedostatečný systémový průtok krve navzdory „normálnímu“ krevnímu tlaku, tkáňová hypoxie a laktátová acidóza.

Náhrada krevního objemu může být podána před a/nebo současně s podáním přípravku. Avšak pokud je ke zvýšení krevního objemu indikována celá krev nebo krevní plazma, podávejte je samostatně (např. pokud se podává současně, použijte Y spojku a oddělené nádoby).

Dlouhodobé podávání jakéhokoli silného vazopresoru může vést ke snížení plazmatického objemu, které je nutné průběžně korigovat vhodnou substituční terapií tekutinou a elektrolyty. Pokud není plazmatický objem korigován, může se po ukončení léčby norepinefrinem znovu objevit hypotenze, nebo může být krevní tlak udržován s rizikem závažné periferní a viscerální vazokonstrikce (např. snížení perfuze ledvin) s poklesem průtoku krve a perfuze tkání s následnou tkáňovou hypoxií a laktátovou acidózou a možným ischemickým 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 zřídka se objevující gangrény končetin. Extravazace může způsobit lokální nekrózu tkání (viz část „Extravazace“ níže).

Doporučuje se zvláštní opatrnost u pacientů s koronární, mezenterickou nebo periferní cévní trombózou, protože norepinefrin může prohloubit ischemii a rozšířit oblast infarktu, pokud ovšem není podle názoru ošetřujícího lékaře podání norepinefrinu nezbytné pro záchranu života pacienta. Stejně tak je nutné dbát opatrnosti u pacientů s hypotenzí po infarktu myokardu a u pacientů s Prinzmetalovou variantní anginou pectoris, diabetem, hypertenzí nebo hypertyreózou.

Opatrnost se doporučuje u pacientů se závažnou dysfunkcí levé komory spojenou s akutní hypotenzí. Podpurnou léčbu je třeba zahájit současně s diagnostickým hodnocením. Norepinefrin má být vyhrazen pro pacienty s kardiogenním šokem a refrakterní hypotenzí, zejména pro pacienty bez zvýšeného systémového cévního odporu.

Pokud se během léčby vyskytne porucha srdečního rytmu, musí se snížit dávkování.

Pokud se norepinefrin používá ve spojení se senzibilizátory srdce, může se vyskytnout srdeční arytmie, která je pravděpodobnější u pacientů s hypoxií nebo hyperkapnií.

Použití presorických aminů s chloroformem nebo halogenovanými anestetiky, včetně desfluranu a sevofluranu, může způsobit závažné srdeční arytmie. Vzhledem k možnosti zvýšení rizika fibrilace komor, má být norepinefrin podáván s opatrností u pacientů, kterým jsou podávány tyto nebo jiné léky zvyšující sensibilitu srdce nebo u pacientů vykazující hlubokou hypoxii nebo hyperkapnii (viz bod 4.5).

Norepinefrin je třeba podávat se zvýšenou opatrností u pacientů užívajících inhibitory monoaminoxidázy (MAO) nebo do 14 dnů po ukončení takové léčby a u pacientů užívajících tricyklická antidepresiva, adrenergně-serotoninergní léčivé přípravky nebo linezolid, protože může dojít k závažné, prolongované hypertenzi (viz bod 4.5).

Zvláštní opatrnosti je třeba u pacientů se selháním jater, těžkou poruchou funkce ledvin, ischemickými chorobami srdce a zvýšeným intrakraniálním tlakem. Předávkování nebo obvyklé dávky u hypersenzitivních osob (např. u pacientů s hypertyreózou) mohou způsobit těžkou hypertenzi s prudkou

bolestí hlavy, fotofobií, bodavou bolestí v retrosternální oblasti, bledostí, intenzivním pocením a zvracením. Hypertenze může nakonec vést k akutnímu plicnímu edému, arytmií nebo srdeční zástavě.

Vzhledem k tomu, že může dojít ke snížení průtoku krve v orgánech, jako jsou játra a ledviny, je třeba dodržovat opatrnost při podávání sympatomimetik u pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin.

Opatrnost je třeba u diabetiků, protože norepinefrin zvyšuje hladinu glukózy v krvi (v důsledku glykogenolytického působení v játrech a inhibice uvolňování inzulínu ze slinivky břišní).

Starší pacienti mohou být na účinky norepinefrinu obzvláště citliví v důsledku vyšší frekvence výskytu jaterní, renální nebo srdeční dysfunkce a jiných onemocnění nebo jiné farmakologické léčby.

Použití norepinefrinu u dětí se nedoporučuje (viz body 4.2 a 5.2).

Norepinefrin má být podáván pouze lékaři, kteří jsou obeznámeni se selektivními indikacemi pro jeho použití. Je-li to indikováno, musí být před zahájením a/nebo během léčby tímto přípravkem zavedena a udržována vhodná substituční terapie krve nebo tekutin současně s uvedením pacienta do polohy na zádech se zvednutím nohou. Při infuzi norepinefrinu je třeba často kontrolovat krevní tlak a průtok, aby se zabránilo hypertenzi. Je proto žádoucí zaznamenávat krevní tlak každé dvě minuty od okamžiku zahájení podávání do dosažení požadovaného krevního tlaku, a poté každých pět minut, dokud podávání přípravku pokračuje. Rychlost průtoku je třeba neustále sledovat a pacient nemá být během léčby norepinefrinem nikdy bez dozoru. Hypertenze může nakonec vést k akutnímu plicnímu edému, arytmií nebo srdeční zástavě.

Infuze norepinefrinu má být ukončována postupně, protože náhlé ukončení může způsobit katastrofální pokles krevního tlaku.

Vazopresorický účinek, který vyplývá z adrenergního působení na cévy, může být snížen podáním alfa-blokátoru, zatímco podání beta-blokátoru může vést ke snížení stimulačního účinku přípravku na srdce a ke zvýšení hypertenzního účinku (snížením dilatace arteriol), který je výsledkem beta-1-adrenergní stimulace.

Extravazace

Místo infuze je třeba často kontrolovat, zda je průtok volný. Je třeba dbát na to, aby nedošlo k extravazaci norepinefrinu do tkání, protože v důsledku vazokonstrikčního účinku norepinefrinu může dojít k lokální nekróze. Zblednutí tkání kolem žíly, do které je podávána infuze, někdy bez zjevné extravazace, se přičítá zúžení *vasa vasorum* se zvýšenou propustností žilní stěny umožňující určitý únik norepinefrinu. V ojedinělých případech může dojít k povrchovému odumírání, zejména během infuze do žil dolních končetin u starších pacientů nebo u pacientů trpících obliterativní cévní chorobou. Proto pokud dojde ke zblednutí, je třeba zvážit změnu místa podání infuze tak, aby mohly účinky lokální vazokonstrikce odeznít.

Okluzivní cévní onemocnění (např. ateroskleróza, arterioskleróza, diabetická endarteritida, Buergerova choroba) se častěji vyskytují na dolní končetině než na horní, proto je u starších pacientů trpících těmito chorobami nutné vyhnout se žilám na nohou.

DŮLEŽITÉ – léčba ischemie po extravazaci:

Aby se zabránilo odumírání a nekróze v oblastech, kde došlo k extravazaci, musí se oblast podání injekce co nejdříve propláchnout 10 až 15 ml fyziologického roztoku obsahujícího 5 až 10 mg fentolaminu, adrenergního blokátoru. Je třeba použít injekční stříkačku s tenkou hypodermickou jehlou, aby se roztok infiltroval do celé oblasti, kterou lze snadno identifikovat svým chladným, tvrdým a bledým vzhledem. Pokud je oblast infiltrována do 12 hodin, sympatická blokáda fentolaminem způsobuje okamžité a nápadné místní hyperemické změny. Fentolamin má být podán co nejdříve po zaznamenání extravazace a infuze norepinefrinu má být zastavena.

Pomocné látky

Ampulka obsahující 1 ml nebo 4 ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v ampulce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Jedna ampulka obsahující 10 ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 34,66 mg (1,51 mmol) sodíku, to odpovídá 1,73 % 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

Farmakodynamické interakce

- těkavá halogenovaná anestetika včetně desfluranu a sevofluranu: těžká komorová arytmie (zvýšení srdeční excitability), (viz bod 4.4);
- imipraminová antidepresiva: paroxysmální hypertenze s možností arytmie (inhibice vstupu sympatomimetik do sympatických vláken);
- serotoninergní-adrenergní antidepresiva: paroxysmální hypertenze s možností arytmie (inhibice vstupu sympatomimetik do sympatických vláken);
- digitalisové glykosidy;
- levodopa;
- chlorfeniramin-hydrochlorid, tripeleennamin-hydrochlorid a desipramin: významně zvyšují toxicitu norepinefrinu;
- antihistaminika, protože některá mohou blokovat příjem katecholaminů periferními tkáněmi a zvyšovat toxicitu podaného norepinefrinu.

Kombinace vyžadující opatrnost při používání a přísný lékařský dohled (viz bod 4.4)

- neselektivní inhibitory monoaminoxidázy (MAO): zvýšení vazopresorického účinku sympatomimetik, které je obvykle mírné;
- selektivní inhibitory MAO-A: na základě extrapolace podle neselektivních inhibitorů MAO, riziko zvýšení vazopresorického účinku;
- linezolid: na základě extrapolace podle neselektivních inhibitorů MAO, riziko zvýšení vazopresorického účinku.

Účinky norepinefrinu mohou být zesíleny guanethidinem, guanadrem, reserpinem, methyldopou nebo tricyklickými antidepresivy, amfetaminem, doxapramem, mazindolem nebo alkaloidy z rauwolfie.

Při používání norepinefrinu spolu s alfa nebo beta-blokátory je nutná opatrnost, protože může dojít k závažné hypertenzi.

Při používání norepinefrinu spolu s následujícími léčivými přípravky je nutná opatrnost, protože může dojít k zesílení kardiálních účinků: hormony štítné žlázy, srdeční glykosidy, antiarytmika.

Námelové alkaloidy (ergoloidní mesyláty, ergotamin, dihydroergotamin, ergometrin, methylergometrin a methysergid) nebo oxytocin mohou zvýšit vazopresorické a vazokonstrikční účinky.

Současné podávání propofolu a norepinefrinu může vést ke vzniku syndromu propofolové infuze (PRIS).

Desmopresin nebo vazopresin: jejich antidiuretický účinek je snížen.

Lithium snižuje účinek norepinefrinu.

Farmakokinetické interakce

Nebyly hlášeny žádné farmakokinetické interakce mezi léčivými přípravky.

Infuzní roztoky norepinefrinu se nesmí mísit s jinými léky (s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Norepinefrin může poškozovat průtok krve placentou a vyvolávat bradykardii u plodu. Může mít také kontraktilní účinek na dělohu v těhotenství a vést k asfyxii plodu v pozdním těhotenství. Je proto potřeba zvážit tato možná rizika pro plod proti potenciálním přínosům pro matku.

Kojení

Není známo, zda se norepinefrin vylučuje do lidského mateřského mléka. Kojení se proto obecně při používání norepinefrinu během léčby akutní hypotenze nedoporučuje.

Fertilita

Nebyly provedeny žádné studie, které by shromažďovaly údaje o vlivu norepinefrinu na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nejsou k dispozici žádné informace. Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů se proto nedoporučuje.

4.8 Nežádoucí účinky

Tabulka 2 uvádí nežádoucí účinky, které se vyskytly po léčbě norepinefrinem. Tato data byla z velké části shromážděna ze spontánních hlášení a vzhledem k problémům při výpočtu četnosti ze spontánních hlášení je četnost uvedených nežádoucích účinků „neznámá“ (z dostupných údajů nelze určit). Nežádoucí účinky jsou uvedeny v sestupném pořadí podle frekvence v každé třídě orgánového systému (SOC).

Tabulka 2 Nežádoucí účinky norepinefrinu zaznamenané na základě spontánního hlášení

Třída orgánového systému	Nežádoucí účinky
Psychiatrické poruchy	Úzkost, nespavost, zmatenost, slabost, psychotický stav
Poruchy nervového systému	Přechodná bolest hlavy, třes
Poruchy očí	Akutní glaukom (velmi častý u pacientů s anatomickou predispozicí k uzavření iridokorneálního úhlu)
Srdeční poruchy	Bradykardie ¹ , arytmie (viz bod 4.4), změna v elektrokardiogramu, tachykardie, kardiogenní šok, stresová kardiomyopatie, palpitace, zvýšení kontraktility srdečního svalu v důsledku beta-adrenergního účinku na srdce (inotropie a chronotropie), akutní srdeční selhávání
Cévní poruchy	Hypertenze (viz bod 4.4), periferní ischemie ² včetně gangrény končetin, snížení plazmatického objemu při dlouhodobém používání
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dušnost, dechová nedostatečnost nebo potíže s dýcháním
Gastrointestinální poruchy	Nausea, zvracení
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Bledost, zjizvení kůže, namodralá barva kůže, návaly horka nebo zarudnutí kůže, kožní vyrážka, kopřivka nebo svědění
Poruchy ledvin a močových cest	Zadržování moči

¹ Bradykardie, pravděpodobně jako reflexní důsledek zvýšení krevního tlaku.

² Ischemie, v důsledku silného vazokonstrikčního účinku a tkáňové hypoxie.

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

Kontinuální podávání vazopresoru za účelem udržování krevního tlaku bez náhrady krevního objemu může vést k následujícím příznakům:

- závažná periferní a viscerální vazokonstrikce,
- pokles průtoku krve ledvinami,
- pokles produkce moči,
- hypoxie,
- zvýšení hladin laktátu v séru.

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

Předávkování může mít za následek těžkou hypertenzi, reflexní bradykardii, výrazné zvýšení periferní rezistence a snížení srdečního výdeje. Může být doprovázeno prudkou bolestí hlavy, krvácením do mozku, světloplachostí, retrosternální bolestí, bledostí, horečkou, intenzivním pocením, plicním edémem a zvracením.

Léčba

V případě náhodného předávkování, které se projeví nadměrným zvýšením krevního tlaku, přerušete podávání léčivého přípravku, dokud se stav pacienta nestabilizuje.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

Norepinefrin způsobuje silnou stimulaci alfa receptorů v krevních cévách, při které dochází k jejich kontrakci. Norepinefrin působí také na beta-1 receptory v srdci, což vede k pozitivně inotropnímu a zpočátku pozitivně chronotropnímu účinku. Zvýšení krevního tlaku může způsobit reflexní snížení srdeční frekvence. Vazokonstrikce může vést ke snížení průtoku krve v ledvinách, játrech, kůži a hladkém svalstvu. Lokální zúžení cév může způsobit hemostázu a/nebo nekrózu.

Vazopresorický účinek mizí 1–2 minuty po ukončení infuze. Může dojít k rozvoji tolerance na účinky norepinefrinu.

Farmakodynamické účinky

Primární farmakodynamické účinky norepinefrinu souvisejí s jeho α -agonistickými vlastnostmi.

Způsobuje periferní vazokonstrikci, což vede ke zvýšení systolického a diastolického krevního tlaku.

Klinická účinnost a bezpečnost

Zvýšení krevního tlaku může způsobit reflexní snížení srdeční frekvence.

Vazokonstrikce může vést ke snížení průtoku krve ledvinami, játry, kůží a hladkým svalstvem. Lokální vazokonstrikce může způsobit hemostázu a/nebo nekrózu.

Účinek na krevní tlak mizí 1–2 minuty po ukončení infuze.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Absorpce

Norepinefrin je vhodný pouze pro intravenózní podání, protože po subkutánním podání se špatně vstřebává a po perorálním podání dochází k deaktivaci norepinefrinu v gastrointestinálním traktu.

Distribuce

Norepinefrin je z plazmy rychle odstraňován kombinací zpětného vychytávání v buňkách a metabolismu. Hematoencefalickou bariérou neprochází snadno.

Biotransformace

- methylace prostřednictvím katechol-O-methyltransferázy,
- deaminace prostřednictvím monoaminoxidázy (MAO),
- konečným metabolitem je v obou případech kyselina 4-hydroxy-3-methoxymandlová,
- mezi intermediární metabolity patří normetanefrin a 3,4-dihydroxymandlová kyselina.

Eliminace

Norepinefrin se vylučuje převážně ve formě konjugátů metabolitů s glukuronidy nebo sírany do moče. Až 16 % intravenózní dávky se vylučuje v nezměněné formě močí pomocí methylovaných a deaminovaných metabolitů ve volných a konjugovaných formách.

Po intravenózním podání má norepinefrin plazmatický poločas přibližně 1–2 minuty.

Pediatrická populace

Nejsou k dispozici žádné údaje z farmakokinetických studií u pediatrické populace.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Většina nežádoucích účinků přičítaných sympatomimetikům je výsledkem nadměrné stimulace sympatického nervového systému prostřednictvím různých adrenergických receptorů.

Norepinefrin může poškozovat průtok krve placentou a vyvolávat bradykardii u plodu. Také může mít kontraktilní účinek na dělohu v těhotenství a vést k fetální asfyxii v pozdním těhotenství.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný

Hydroxid sodný (pro úpravu pH)

Koncentrovaná kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH)

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Norepinephrine Noridem nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

Uvádí se, že infuzní roztoky obsahující norepinefrin-tartarát jsou inkompatibilní s následujícími látkami: soli železa, alkalická a oxidační činidla, barbituráty, chlorfeniramin, chlorothiazid, nitrofurantoin, novobiocin, fenytoin, hydrogenuhličitan sodný, jodid sodný, streptomycin, sulfadiazin, sulfafurazol.

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců

Doba použitelnosti po otevření ampulky:

Po otevření má být přípravek použit okamžitě.

Doba použitelnosti po naředění:

Chemická a fyzikální stabilita po naředění před použitím byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě 25 °C a 2 °C–8 °C, pokud byl přípravek naředěn na 4 mg/l a 40 mg/l norepinefrinu v roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo v roztoku glukózy 50 mg/ml (5%) nebo v roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) s roztokem glukózy 50 mg/ml (5%).

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a obvykle doba nemá být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C–8 °C, jestliže rekonstituce/ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

Skleněné ampulky třídy I obsahují:

- 1 ml koncentrátu (baleno v krabičce po 5, 10, 25 nebo 50);
- 4 ml koncentrátu (baleno v krabičce po 5, 10, 25 nebo 50) a
- 10 ml koncentrátu (baleno v krabičce po 5, 10, 25 nebo 50).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pouze k jednorázovému použití.

Před použitím roztok vizuálně zkontrolujte. Roztok nesmí být použit, pokud má hnědou barvu nebo pokud obsahuje viditelné částice.

Pokyny pro ředění

Buď přidejte 2 ml koncentrátu ke 48 ml roztoku k ředění pro podávání pomocí injekční pumpy, nebo přidejte 20 ml koncentrátu k 480 ml roztoku k ředění pro podávání pomocí počítadla kapek. V obou případech je konečná koncentrace infuzního roztoku 40 mg/l norepinefrinu (což odpovídá 80 mg/l norepinefrin-tartarátu). Lze také použít jiná ředění než 40 mg/l norepinefrinu (viz bod 4.2). Pokud se použijí jiná ředění než 40 mg/l norepinefrinu, před zahájením léčby pečlivě zkontrolujte výpočet rychlosti infuze.

Lze použít následující ředidla:

Infuzní roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9% w/v) s glukózou 50 mg/ml (5% w/v),

Infuzní roztok glukózy 50 mg/ml (5% w/v),

Infuzní roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9% w/v).

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Noridem Enterprises Limited

Makariou & Evagorou 1

Mitsi Building 3, Office 115

1065 Nicosia, Kypr

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

78/034/22-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

17. 12. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

19. 2. 2026