

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Noradrenalin Ligula Pharma 0,5 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 0,5 mg noradrenalina (norepinefrina) što odgovara 1 mg noradrenalintartarata.

Jedna ampula s 10 ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 5 mg noradrenalina (norepinefrina) što odgovara 10 mg noradrenalintartarata.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

natrij 34,82 mg u jednoj ampuli

natrijev metabisulfit 0,25 mg/ml (2,5 mg u jednoj ampuli).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju

Bistra, bezbojna ili gotovo bezbojna otopina, pH vrijednosti u rasponu 2,5-4,5.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Noradrenalin se koristi kao vazopresor u liječenju akutne hipotenzije koja se može javiti kod feokromocitoma, simpatektomije, poliomijselitisa, spinalne anestezije, infarkta miokarda, septičkog šoka, transfuzija i reakcija na lijekove.

Noradrenalin je indiciran kao privremeni adjuvans u liječenju srčanog zastoja ili akutne hipotenzije.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli:

Početna doza iznosi 8 do 12 mikrograma noradrenalina u minuti (ekvivalentno dozi noradrenalina od 0,48 do 0,72 mg/h), uz prilagodbu brzine infuzije u cilju uspostave potrebnog krvnog tlaka.

Za potrebe održavanja, brzina se prilagođava na 2 do 4 mikrograma noradrenalina u minuti (ekvivalentno dozi noradrenalina od 0,12 do 0,24 mg/h), uz prilagodbu brzine infuzije u skladu s odgovorom bolesnika.

U slučaju septičkog šoka, dozu je potrebno prilagoditi na približno 0,5 mikrograma noradrenalina/kg/min (najviše 1,0 mikrogram/kg/min) kako bi se postigao željeni srednji arterijski tlak. Preporučuje se zajednička primjena s dozom od 2-2,5 mikrograma/kg u minuti dopamina, kako bi se spriječila vazokonstrikcija te osigurao dobar protok krvi u bubrežima i slezeni.

Pedijatrijska populacija

Početna doza iznosi 0,1 mikrogram noradrenalina/kg u minuti uz postupnu prilagodbu brzine infuzije do najviše 1 mikrogram noradrenalina/kg u minuti kako bi se uspostavio potreban krvni tlak.

Trajanje liječenja

Infuziju treba nastaviti sve dok se ne bude moglo održavati odgovarajući tlak krvi i perfuzija tkiva bez terapije. Infuziju norepinefrina treba postupno smanjivati izbjegavajući iznenadni prekid. U pojedinim je slučajevima kod kolapsa krvnih žila zbog akutnog infarkta miokarda bilo potrebno liječenje u trajanju do 6 dana.

Način primjene

Koncentrat za otopinu za infuziju potrebno je prije primjene razrijediti. Tako pripremljena otopina za infuziju primjenjuje se intravenski putem kontroliranog sustava (vidjeti dio 4.4, poglavlje *Mjere opreza*).

1 ml koncentrata sadrži 0,5 mg noradrenalina.

Za pripremu otopine za infuziju 8 ml koncentrata (4 mg noradrenalina) se dodaje u 1 litru kompatibilne otopine za infuziju (vidjeti dio 6.6).

Pripremljena otopina za infuziju sadrži 4 mikrograma (0,004 mg) noradrenalina u 1 ml.

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari (vidjeti dio 6.1),
- noradrenalin se ne smije koristiti kao jedino liječenje u bolesnika s niskim krvnim tlakom zbog hipovolemije, osim kao hitna mjera za održavanje perfuzije koronarne i cerebralne arterije sve dok se ne dovrši nadomještanje volumena,
- njegovu primjenu potrebno je izbjegavati u venama donjih ekstremiteta u starijih bolesnika i bolesnika s okluzivnim bolestima zbog moguće vazokonstrikcije,
- noradrenalin je kontraindiciran tijekom anestezije s tvarima koje podražuju autonomno srčano tkivo (npr. halotan, ciklopropan) zbog rizika od ventrikularne tahikardije ili fibrilacije. Noradrenalin može izazvati isti tip srčanih aritmija u bolesnika s izraženom hipoksijom ili hiperkapnijom,
- njegovu primjenu potrebno je izbjegavati u bolesnika koji ne podnose sulfite,
- noradrenalin se ne smije primjenjivati u bolesnika s ulkusima ili krvarenjima u probavnom sustavu jer može pogoršati njihovo stanje.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Upozorenja

Lijek je potrebno koristiti s oprezom u bolesnika s dijabetesom jer povećava razinu šećera u krvi (zbog glikogenolitičkog djelovanja u jetri i inhibicije oslobađanja inzulina iz gušterače).

Primjenu u bolesnika s hipertireozom također je potrebno pomno razmotriti s obzirom da su se, kao i prethodno spomenuti mogući poremećaji, pojavili i prolazna ingurgitacija i tumefakcija štitnjače čiji uzrok nije poznat.

Odnos koristi i rizika primjene noradrenalina je potrebno procijeniti u sljedećim kliničkim situacijama:

- hiperkapnije ili hipoksije, jer se mogu pojaviti srčane aritmije poput ventrikularne tahikardije ili fibrilacije,
- okluzivne bolesti poput arterioskleroze, Buergerove bolesti, diabetes mellitusa, itd.
- tromboze mezenteričkih ili perifernih krvnih žila, jer postoji rizik od povećane ishemije i produljenja zone infarkta.

Mogu se dogoditi neočekivani slučajevi koji mogu rezultirati ekstravazacijom ili čak gangrenom, ako se ne poduzmu odgovarajuće mjere. Kako bi se izbjegla nekroza i stvaranje ožiljaka na tkivu u zonama u kojima se dogodila ekstravazacija, mjesto je potrebno odmah infiltrirati s 10 do 15 ml natrijeva klorida koji sadrži 5 do 10 mg fentolamina. Potrebno je koristiti štrcaljku s finom hipodermičkom iglom, a otopinu treba obilato infiltrirati kroz zonu. Ako je područje infiltrirano unutar 12 sati, simpatetički blok s fentolaminom uzrokuje neposredne i primjetne lokalne hiperemijske promjene.

Izgubljeni volumen krvi je potrebno što više nadomjestiti prije primjene vazopresora.

Mjere opreza

Za primjenu infuzije treba upotrijebiti dobro kontrolirani sustav kako bi se lijek precizno dozirao. Infuziju treba dati u vene gornjih udova. Ako je moguće, potrebno je izbjegavati tehniku ligacije katetera, jer opstrukcija protoka krvi oko cijevi može uzrokovati zastoj i povećati lokalnu koncentraciju noradrenalina.

Važne informacije o nekim sastojcima lijeka Noradrenalin Ligula Pharma 0,5 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju:

Ovaj lijek rijetko može uzrokovati teške reakcije preosjetljivosti i bronhospazam jer sadrži natrijev metabisulfid (E-223).

Ovaj lijek sadrži 34,82 mg natrija po ampuli, što odgovara 1,7 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Opisane su interakcije između noradrenalina i značajnog broja lijekova. Te se interakcije razlikuju po prirodi i ovise o dozi lijeka.

Postoje brojni lijekovi s kojima se ne preporučuje primjena norepinefrina osim ako to nije prijeko potrebno. Istovremena primjena noradrenalina s tim lijekovima može povećati rizik od srčanih aritmija i drugih poremećaja. Ako se primjenjuju istovremeno, dozu norepinefrina treba znatno sniziti te pomno pratiti bolesnika. Ti lijekovi uključuju:

- organske anestetike (posebno su kontraindicirani ciklopropan i halotan),
- tricikličke antidepresive ili maprotilin,
- glikozide digitalisa,
- mesilate ergoloida ili ergotamina,
- levodopu,
- kokain,
- gvanadrel i gvanetidin,
- klorfeniramin hidroklorid, tripelenamin hidroklorid i dezipramin: značajno povećavaju toksičnost noradrenalina,
- antihistaminike, jer neki mogu blokirati unos kateholamina u periferna tkiva i povećati toksičnost injektiranog noradrenalina.

Drugu skupinu lijekova karakterizira rastući učinak norepinefrina. Stoga je potrebno poduzeti određene mjere opreza u njihovoj zajedničkoj uporabi s noradrenalinom te prilagoditi doze oba. U ove lijekove spadaju:

- amfetamini,
- dihidroergotamin, ergometrin, metilergometrin i metizergid,
- doksapram: kada se koristi skupa s noradrenalinom, djelovanje oba lijeka može porasti,
- mazindol,
- mekamilamin ili metildopa: njihov hipotenzivni učinak je smanjen, baš kao i utjecaj noradrenalina na porast krvnog tlaka,
- metilfenidat,
- alkaloidi biljke rauwolfije: njihov hipotenzivni učinak je smanjen i oni produljuju djelovanje noradrenalina
- drugi simpatomimetički agensi,
- tiroidni hormoni, osim što utječu na povećanje učinka noradrenalina, također povećavaju i rizik od zatajenja srca u bolesnika s bolešću koronarnih arterija
- inhibitori monoaminooksidaze.

Skupina lijekova čiji je učinak umanjen bez povećavanja ili smanjenja učinka noradrenalina:

- antihipertenzivi i diuretici za liječenje hipertenzije,
- β -adrenergični blokatori: zajednička primjena s noradrenalinom inhibira međusobne terapijske učinke i može dovesti do α -adrenergičke aktivnosti bez otpora, s rizicima koji uključuju srčani zastoj,
- dezmpresin, lizopresin ili vazopresin: njihov je antidiuretički učinak smanjen,
- litij: smanjuje učinak noradrenalina.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Noradrenalin lako prolazi kroz placentu. Može kontrahirati krvne žile u maternici i smanjiti protok krvi kroz maternicu, što uzrokuje fetalnu anoksiju ili hipoksiju. Nisu provedena ispitivanja reproduktivne toksičnosti na životinjama. Lijek je potrebno izbjegavati tijekom trudnoće i primjenjivati samo ako se to smatra potrebnim.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se noradrenalin u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. To treba imati na umu kada se lijek daje majkama koje doje.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu poznati učinci noradrenalina na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Ekstravazacija može rezultirati nekrozom zbog lokalne vazokonstrikcije. Može se javiti bradikardija, vjerojatno kao posljedica porasta krvnog tlaka i aritmije.

Produljena primjena noradrenalina može smanjiti minutni volumen srca jer porast u perifernom venskom otporu može rezultirati u povratu venske krvi u srce.

Produljena primjena bilo kojeg potencijalnog vazopresora može uzrokovati smanjenje volumena plazme, zbog čega je potrebna odgovarajuća primjena tekućine i elektrolita. Ako volumen plazme nije nadomješten, može doći do ponovne pojave hipotenzije, kada se prekine liječenje.

Mogu se javiti teške periferne i visceralne vazokonstrukcije (tj. smanjen protok krvi kroz bubrege), sa smanjenim protokom krvi i prokrvljenosti tkiva te naknadnom hipoksijom tkiva, laktičkom acidozom i mogućim ishemijskim oštećenjem.

Iako je incidencija rijetka, tijekom primjene lijeka mogu se pojaviti sljedeći simptomi koji zahtijevaju hitnu liječničku pomoć:

Srčani poremećaji

- Nepravilni srčani otkucaji.
- Smanjen broj srčanih otkucaja.
- Stresna kardiomiopatija.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

- Piskanje ili poteškoće u disanju.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

- Bljedilo duž vene u koju se daje infuzija.
- Stvaranje ožiljaka na koži.
- Plava boja kože.
- Navale vrućine ili crvenilo kože.
- Osip na koži, urtikarija ili pruritus.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

- Osjećaj teške omaglice ili nesvjestice.

Rjeđe se mogu javljati sljedeći simptomi koji zahtijevaju medicinsku pomoć samo ako ustraju ili uzrokuju nelagodu:

Poremećaji živčanog sustava

- Tjeskoba ili nemir.
- Problemi sa snom.
- Tremor.
- Glavobolja.

Srčani poremećaji

- Palpitacije srca.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

- Bljedilo.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

- Omaglica.
- Oticanje vrata.

Kod osjetljivih bolesnika, primjerice kod psihičkih ili hipertiroidnih bolesnika uzrokuje:

- Poremećaje živčanog sustava: strah, tjeskoba, pulsirajuća glavobolja i poteškoće u disanju.
- Srčane i krvožilne poremećaje: bljedilo, tahikardija, palpitacije, (diskretni) porast krvnog tlaka.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9. Predoziranje

Simptomi:

Predoziranje uzrokuje tešku hipertenziju s intenzivnom glavoboljom, fotofobijom, akutnom retrosternalnom boli, boli u ždrijelu, bljedilom, intenzivnim znojenjem i povraćanjem.

Liječenje

Preporučena terapija za predoziranje noradrenalinom uključuje:

- Prekid primjene lijeka
- Odgovarajuća terapija nadomještanja tekućine i elektrolita
- Za hipertenzivne učinke: ako je potrebno, može se dati α -adrenergički blokator s 5 do 10 mg fentolamina

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi koji djeluju na srce, adrenergični i dopaminergični agensi, ATK oznaka: C01CA03

Noradrenalin je katekolamin koji primarno djeluje na beta-adrenergičke receptore stimulirajući miokard i povećavajući minutni volumen te uz to djeluje na alfa-adrenergičke receptore kako bi se razvio snažniji vazokonstriktorski učinak otpornosti i kapaciteta krvnih žila, čime se povećava sistemski krvni tlak i dotok krvi u koronarne arterije.

Kada se noradrenalin primjenjuje pri dozama ispod 4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, prevladava učinak stimulacije srca; pri visokim dozama učinak vazokonstrikcije postaje izraženiji.

Uočljivi učinak noradrenalina na tlak nastaje uglavnom zbog povećanja perifernog otpora.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Apsorpcija noradrenalina je slaba nakon supkutane injekcije. Oralno primjenjeni noradrenalin se razgrađuje u probavnom traktu.

Distribucija

Noradrenalin se uglavnom nalazi u simpatikusu. Njegovo poluvrijeme eliminacije je otprilike 20 sekundi, a doseže sva tkiva, posebice srce, jetru, bubrege, slezenu, ali ne i mozak, jer nije u stanju prijeći krvno-moždanu barijeru.

Biotransformacija

Noradrenalin se metabolizira u jetri, bubrezima i plazmi djelovanjem enzima monoaminooksidaze (MAO) i katekol-O-metil-transferaze (COMT) do inaktivnih metabolita. Farmakološka djelovanja norepinefrina dovršavaju se uglavnom njegovim unosom i metabolizmom u završecima simpatičkih živaca.

Eliminacija

Noradrenalin se uglavnom izlučuje putem bubrega i samo se male količine izlučuju u fecesu. Pedeset posto primijenjene doze izlučuje se kroz 6 sati, a ostatak kroz 18 sati.

Metaboliti u ljudskom urinu koji su izolirani iz parenteralno primijenjenog i izotopom označenog noradrenalina su uglavnom normetanefrin i dihidroksibademova kiselina, a prisutni su u količinama od 20 do 40 % injektirane doze. Drugih 5 % pojavljuju se kao sulfatni konjugat metilhidroksifenilglikola. Četiri posto nepromijenjenog noradrenalina pojavljuje se u urinu.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Noradrenalin je dobro poznat kao vazokonstriktor i vazopresor te se u te svrhe koristi. Ispitivanja toksičnosti na životinjama nisu provedena iako je njegov klinički profil u ljudi definiran kroz primjenu tijekom nekoliko godina.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid
natrijev metabisulfit (E-222)
kloridna kiselina
natrijev hidroksid
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Noradrenalin Ligula Pharma 0,5 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju se ne smije miješati sa solima željeza te s alkalnim ili oksidirajućim agensima.

6.3. Rok valjanosti

Rok valjanosti u originalnom pakiranju:
2 godine.

Nakon prvog otvaranja:

Ovaj lijek je potrebno odmah dodati otopini za infuziju s kojom se razrjeđuje. Pogledati dio 6.6.

Nakon razrjeđivanja:

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost 48 sati na 25 °C za koncentrat razrijeđen s infuzijskim otopinama 5%-tnom otopinom glukoze i 5%-tnom otopinom glukoze u otopini natrijeva klorida. S mikrobiološkog stajališta otopina se mora odmah upotrijebiti, osim ako razrjeđivanje sprječava rizik od mikrobiološke kontaminacije. Ako se otopina ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja otopine prije upotrebe su odgovornost korisnika.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 30 °C. Čuvati u originalnom pakiranju (u smeđim staklenim ampulama) radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka i nakon razrjeđivanja vidjeti u dijelu 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Pakiranja sadrže 10 ili 100 ampula (bolničko pakiranje) od stakla tipa I smeđe boje.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Lijek je namijenjen samo za jednokratnu primjenu. Svu preostalu otopinu je potrebno zbrinuti. Vizualno pregledati otopinu prije uporabe. Ne koristiti otopinu ako je smeđe boje ili sadrži vidljive čestice ili talog.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ligula Pharma d.o.o.
Iblerov trg 7 10 000 Zagreb
Tel: +385 1 4612126
Fax: +385-1-461-21260
E-pošta: igordoslic@ligulapharma.hr

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-288554529

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 18. siječnja 2019.

Datum posljednje obnove odobrenja: /

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/