

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

SINORA 1 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml koncentrata za otopinu za infuziju sadržava 2 mg noradrenalintartarata, što odgovara 1 mg noradrenalin baze.

Jedna ampula s 1 ml koncentrata za otopinu za infuziju sadržava 2 mg noradrenalintartarata, što odgovara 1 mg noradrenalin baze.

Jedna ampula s 4 ml koncentrata za otopinu za infuziju sadržava 8 mg noradrenalintartarata, što odgovara 4 mg noradrenalin baze.

Jedna ampula s 5 ml koncentrata za otopinu za infuziju sadržava 10 mg noradrenalintartarata, što odgovara 5 mg noradrenalin baze.

Jedna ampula s 10 ml koncentrata za otopinu za infuziju sadržava 20 mg noradrenalintartarata, što odgovara 10 mg noradrenalin baze.

Kada se lijek razrijedi u skladu s preporukama, jedan ml sadržava 80 mikrograma noradrenalintartarata, što je ekvivalentno 40 mikrograma noradrenalin baze.

Pomoćne tvari:

Jedna ampula s 1 ml koncentrata za otopinu za infuziju sadržava 0,14 mmol (odnosno 3,3 mg) natrija.

Jedna ampula s 4 ml koncentrata za otopinu za infuziju sadržava 0,57 mmol (odnosno 13,2 mg) natrija.

Jedna ampula s 5 ml koncentrata za otopinu za infuziju sadržava 0,72 mmol (odnosno 16,5 mg) natrija.

Jedna ampula s 10 ml koncentrata za otopinu za infuziju sadržava 1,44 mmol (odnosno 33 mg) natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju.

Bistra, bezbojna otopina.

pH 3,0 – 4,5.

Osmolarnost: 275 – 305 mOsm/kg

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Indicirano za primjenu u odraslih kao hitna mjera za ponovnu uspostavu krvnog tlaka u slučajevima akutne hipotenzije.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

Put primjene:

Za intravensku primjenu.

Doziranje:

Odrasli

Početna brzina infuzije:

Nakon razrjeđivanja u skladu s preporukama iz dijela 6.6 (koncentracija pripremljene infuzije iznosi 40 mg/l noradrenalin baze (80 mg/l noradrenlintartarata)) početna brzina infuzije u slučaju tjelesne težine od 70 kg treba biti između 10 ml/h i 20 ml/h (0,16 – 0,33 ml/min). To je ekvivalentno brzini od 0,4 mg/h do 0,8 mg/h noradrenalin baze (0,8 mg/h do 1,6 mg/h noradrenalin tartarata). Kliničari mogu početi i s nižom početnom brzinom infuzije od 5 ml/h (0,08 ml/min), što je ekvivalentno 0,2 mg/h noradrenalin baze (0,4 mg/h noradrenalin tartarata).

*Titracija doze:*

Nakon postavljanja infuzije noradrenalina dozu treba titrirati u koracima od 0,05 – 0,1 µg/kg/min noradrenalin baze ovisno o uočenom presornom učinku. Postoje velike individualne razlike u dozi koja je potrebna za postizanje i održavanje normotenzije. Cilj treba biti postizanje normalno niskog sistoličkog krvnog tlaka (100 – 120 mm Hg) ili odgovarajućeg srednjeg arterijskog krvnog tlaka (višeg od 65 – 80 mm Hg, ovisno o stanju bolesnika).

<b>Sinora otopina za infuziju</b>			
<b>40 mg/l (40 µg/ml) noradrenalin baze</b>			
<b>Tjelesna težina bolesnika</b>	<b>Doziranje (µg/kg/min) noradrenalin baze</b>	<b>Doziranje (mg/h) noradrenalin baze</b>	<b>Brzina infuzije (ml/h)</b>
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

Kliničari lijek mogu upotrijebiti i u drugim koncentracijama. Ako se ne upotrebljava koncentracija od 40 mg/l, prije nego se počne s liječenjem treba pažljivo provjeriti izračun brzine infuzije.

Bolesnici s oštećenjem bubrega ili jetre:

Ne postoje iskustva primjene lijeka u bolesnika s oštećenjem bubrega ili jetre.

Stariji bolesnici:

Isto kao i za odrasle bolesnike, ali vidjeti dio 4.4.

#### Pedijatrijska populacija:

Sigurnost i djelotvornost lijeka SINORA u djece i adolescenata nisu ustanovljene.

#### Trajanje liječenja i nadzor bolesnika:

Lijek SINORA treba primjenjivati sve dok je indicirana primjena vazoaktivnih lijekova. Tijekom primjene bolesnika treba pažljivo nadzirati. Tijekom primjene treba pažljivo pratiti krvni tlak.

#### Prekid terapije:

Infuziju lijeka SINORA treba postupno smanjivati jer nagli prekid primjene može uzrokovati akutnu hipotenziju.

#### Način primjene:

Infuzijska otopina noradrenalina primjenjuje se intravenski u obliku razrijeđene otopine. Da bi se izbjegle ishemične nekroze (kože, ekstremiteta), kanilu treba uvesti u dovoljno veliku venu ili primijeniti središnji venski pristup.

Brzinu infuzije treba kontrolirati s pomoću infuzora sa štrcaljkom, infuzijske pumpe ili infuzijskog sustava.

Za upute o razrjeđivanju lijeka vidjeti dio 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Hipotenzija uslijed smanjenog volumena krvi (hipovolemija).
- Uporaba presornih amina kontraindicirana je tijekom anestezije ciklopropanom ili halotanom jer može doći do ozbiljnih srčanih aritmija, među ostalim i do fibrilacije ventrikula.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Lijek SINORA smiju primjenjivati samo zdravstveni radnici koji su upoznati s njegovom primjenom.

#### Upozorenja

- Noradrenalin je kontraindiciran u bolesnika koji imaju nizak tlak uslijed hipovolemije, no može se uzeti u obzir kao kratkoročna hitna mjera za potporu opskrbe koronarnih i cerebralnih arterija krvlju dok se ne stvore uvjeti za transfuziju krvi ili infuziju otopine.
- Noradrenalin se smije upotrebljavati isključivo uz odgovarajuću nadoknadu volumena krvi.
- Tijekom infudiranja noradrenalina treba često provjeravati krvni tlak i brzinu infuzije kako ne bi došlo do hipertenzije.
- Lijekove koji se ubrizgavaju injekcijom uvijek treba vizualno provjeriti i ne smije ih se primijeniti ako se uoči prisutnost čestica ili promjena boje.
- Rizik od ekstravazacije:  
Redovito treba provjeravati protočnost infuzije na mjestu infuzije. Treba paziti da ne dođe do ekstravazacije jer to može uzrokovati nekrozu tkiva oko vene koja se koristi za injekciju. Zbog vazokonstrikcije stijenke vene s povećanom propusnosti može doći do istjecanja noradrenalina u tkivo oko vene koja se koristi za infuziju i uzrokovati bljedilo tkiva koje nije uzrokovano očitom ekstravazacijom. Stoga ako dođe do bljedila tkiva, treba razmotriti promjenu mjesta infuzije kako bi se učinci lokalne vazokonstrikcije povukli.

#### Zbrinjavanje ishemijske uslijed ekstravazacije:

U slučaju ekstravaskularnog istjecanja lijeka ili primjene injekcije pored vene može doći do propadanja tkiva kao posljedica vazokonstriktorskog učinka lijeka na krvne žile. U tom slučaju područje primjene injekcije treba što prije isprati s 10 do 15 ml fiziološke otopine koja sadržava 5 do 10 mg fentolamin mesilata. U tu svrhu treba upotrijebiti štrcaljku opremljenu tankom iglom i ubrizgavanje vršiti lokalno.

## Mjere opreza

U sljedećim okolnostima treba primjenjivati oprez i strogo se pridržavati indikacija:

- Značajna disfunkcija lijevog ventrikula povezana s akutnom hipotenzijom. S potpornom terapijom treba započeti paralelno s dijagnostikom. Noradrenalin treba primjenjivati samo u bolesnika s kardiogenim šokom i refraktornom hipotenzijom, osobito ako nemaju povišen sustavni vaskularni otpor.
- Osobit oprez treba primjenjivati kod bolesnika s trombozom koronarnih, mezenterijalnih ili perifernih žila jer noradrenalin može pojačati ishemiju i proširiti područje infarkta. Sličnu razinu opreza treba primjenjivati i kod bolesnika s niskim krvnim tlakom nakon infarkta miokarda te u bolesnika s Prinzmetalovom anginom.
- Ako tijekom liječenja dođe do poremećaja srčanog ritma, obavezno treba smanjiti dozu.
- Savjetuje se oprez u bolesnika s hipertireozom ili dijabetesom.
- Stariji bolesnici mogu biti posebno osjetljivi na učinke noradrenalina.

Infuzija noradrenalina mora se vršiti uz kontinuirano praćenje krvnog tlaka i srčane frekvencije. Dugotrajna primjena bilo kojeg potentnog vazopresornog lijeka može uzrokovati smanjenje volumena plazme, što treba kontinuirano korigirati odgovarajućom nadoknadom tekućine i elektrolita. Ako se volumen plazme ne korigira, nakon prekida infuzije može doći do ponovne pojave hipotenzije ili može doći do stabilnog krvnog tlaka, ali uz rizik od pojave teške periferne i visceralne vazokonstrukcije (npr. smanjenje bubrežne infuzije) praćene smanjenim protokom krvi i infuzijom tkiva s naknadnom hipoksijom tkiva i mliječnom acidozom te mogućom ishemičnom ozljedom.

Vazopresorno djelovanje (koje je posljedica adrenergičnog djelovanja u žilama) može se ublažiti istovremenom primjenom alfa-blokatora, dok primjena beta-blokatora može umanjiti stimulacijski učinak lijeka na srce i povećati hipertenzivni učinak (redukcijom dilatacije arteriola) uslijed stimulacije beta-1 adrenergičnih receptora.

Kada se noradrenalin mora primjenjivati istovremeno s punom krvi ili plazmom, treba ih primijeniti u odvojenim linijama.

Ovaj lijek sadržava manje od 1 mmol natrija (23 mg) po ampuli od 1 ml, 4 ml i 5 ml, tj. zanemarive količine natrija.

Ovaj lijek sadržava 33 mg natrija po ampuli od 10 ml, što je ekvivalentno količini od 1,7 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija za odrasle koji preporučuje Svjetska zdravstvena organizacija.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

### Kombinacije koje se ne preporučuju

- Hlapljivi halogeni anestetici: teška ventrikularna aritmija (povećanje podražljivosti srca)
- Antidepresiv imipramin: paroksizmalna hipertenzija uz mogućnost pojave aritmije (inhibira se ulazak simpatikomimetika u simpatička vlakna)
- Serotoninergični-adrenergični antidepresivi: paroksizmalna hipertenzija uz mogućnost pojave aritmije (inhibira se ulazak simpatikomimetika u simpatička vlakna)

### Kombinacije koje zahtijevaju mjere opreza

- Neselektivni MAO inhibitori: pojačano presorno djelovanje simpatikomimetika koje je obično umjereno. Upotrebljavati isključivo pod strogim medicinskim nadzorom.
- Selektivni MAO-A inhibitori: ekstrapolacijom prema neselektivnim MAO inhibitorima postoji rizik od pojačanog presornog djelovanja. Upotrebljavati isključivo pod strogim medicinskim nadzorom.

- Linezolid: ekstrapolacijom prema neselektivnim MAO inhibitorima postoji rizik od pojačanog presornog djelovanja. Upotrebljavati isključivo pod strogim medicinskim nadzorom.

Treba biti oprezan pri uporabi noradrenalina s beta-blokatorima jer može doći do teške hipertenzije. Treba biti oprezan pri uporabi noradrenalina sa sljedećim lijekovima zbog mogućih pojačanih učinaka na srce: hormoni štitnjače, srčani glikozidi, antiaritmici. Ergot-alkaloidi ili oksitocin mogu pojačati vazopresorno i vazokonstriksijsko djelovanje.

#### 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

##### Trudnoća

Lijek SINORA može ometati infuziju posteljice i uzrokovati fetalnu bradikardiju. Može isto tako izazvati kontrakcije gravidne maternice i fetalnu asfiksiju u kasnoj fazi trudnoće. Uz potencijalne koristi za majku u obzir treba uzeti i navedene potencijalne rizike za fetus.

##### Dojenje

Nema podataka o uporabi lijeka SINORA tijekom dojenja.

#### 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nema podataka.

#### 4.8 Nuspojave

Učestalost nuspojava ne može se procijeniti iz dostupnih podataka.

Organski sustav	Nuspojave
Psihijatrijski poremećaji	Anksioznost, nesanica, konfuzija, slabost, psihotično stanje
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja, tremor
Poremećaji oka	Akutni glaukom (vrlo često u bolesnika koji imaju anatomsku predispoziciju za zatvaranje iridokornealnog kuta)
Srčani poremećaji	Tahikardija, bradikardija (vjerojatno kao refleksna reakcija na porast krvnog tlaka), aritmije, palpitacije, povećana kontraktilnost srčanog mišića kao posljedica beta-adrenergičnog djelovanja na srce (inotropnog i kronotropnog), akutna srčana insuficijencija, stresna kardiomiopatija.
Krvožilni poremećaji	Arterijska hipertenzija i hipoksija tkiva, ishemijska ozljeda uslijed snažnog vazokonstriksijskog djelovanja može dovesti do osjećaja hladnoće i bljedila u udovima i licu.
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Respiratorna insuficijencija ili otežano disanje, dispneja
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina, povraćanje
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Zadržavanje mokraće
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Mogućnost iritacije i nekroze na mjestu primjene.

Kontinuirana primjena vazopresornog lijeka radi održavanja krvnog tlaka bez odgovarajuće nadoknade volumena krvi može uzrokovati sljedeće simptome:

- teška periferna i visceralna vazokonstrikcija
- smanjeni bubrežni protok krvi
- smanjena proizvodnja mokraće

- hipoksija
- porast razine laktata u serumu.

U slučaju preosjetljivosti ili predoziranja češće se mogu javiti sljedeći učinci: hipertenzija, fotofobija, retrosternalna bol, bol u ždrijelu, bljedilo, jako znojenje i povraćanje.

#### 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**

Predoziranje može uzrokovati tešku hipertenziju, refleksnu bradikardiju, značajan porast perifernog otpora i smanjeni minutni volumen srca. Uz to se može javiti jaka glavobolja, fotofobija, retrosternalna bol, bljedilo, jako znojenje i povraćanje. U slučaju predoziranja treba prekinuti primjenu lijeka i početi s odgovarajućim korektivnim liječenjem.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Adrenergici i dopaminergici, ATK oznaka: C01CA03

#### Mehanizam djelovanja

Vaskularni učinci kod primjene uobičajenih kliničkih doza posljedica su istovremene stimulacije alfa- i beta-adrenergičnih receptora u srcu i vaskularnom sustavu. Lijek osim na srce uglavnom djeluje na alfa-receptore.

#### Farmakodinamički učinci

To uzrokuje povećanje u jačini (a u odsustvu vagusne inhibicije i brzini) kontrakcije miokarda. Povećava se periferni otpor te dijastolički i sistolički tlak.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Povećanje krvnog tlaka može uzrokovati refleksno smanjenje srčane frekvencije. Vazokonstrikcija može dovesti do smanjenog protoka krvi u bubrezima, jetri, koži i glatkim mišićima. Lokalna vazokonstrikcija može uzrokovati hemostazu i/ili nekrozu.

Učinak na krvni tlak povlači se za 1 do 2 minute nakon prekida infuzije.

### **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Postoje dva stereoizomera noradrenalina, a u lijeku Sinora 1 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju nalazi se biološki aktivni L-izomer.

#### Apsorpcija:

- Supkutano: slaba
- Oralno: nakon peroralne primjene noradrenalin se brzo inaktivira u gastrointestinalnom traktu
- Nakon intravenske primjene noradrenalin ima plazmatski poluvijek od oko 1 do 2 minute.

#### Distribucija:

- Noradrenalin se brzo eliminira iz plazme kombinacijom stanične reapsorpcije i metabolizma. Lijek ne prelazi lako krvno-moždanu barijeru.

#### Biotransformacija:

- Metilacija katekol-O-metiltransferazom
- Deaminacija monoamin oksidazom (MAO)
- Krajnji metabolit oba procesa je 4-hidroksi-3-metoksimandelična kiselina

- Prijelazni metaboliti uključuju normetanefrin i 3,4-dihidroksimendeličnu kiselinu.

Eliminacija:

Metaboliti noradrenalina uglavnom se izlučuju u obliku konjugata glukuronida ili sulfata u mokraći.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Većina nuspojava koja se može pripisati simpatomimeticima posljedica su prekomjerne stimulacije simpatičkog živčanog sustava putem različitih adrenergičnih receptora.

Noradrenalin može ometati infuziju posteljice i uzrokovati fetalnu bradikardiju. Može isto tako izazvati kontrakcije maternice i fetalnu asfiksiju u kasnoj fazi trudnoće.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

natrijev klorid  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

SINORA se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

Zabilježena je inkompatibilnost infuzijskih otopina koje sadržavaju noradrenalintartarat sa sljedećim tvarima: lužine i oksidirajuće tvari, barbiturati, klorfeniramin, klorotiazid, nitrofurantion, novobiocin, fenitoin, natrijev bikarbonat, natrijev jodid, streptomycin.

Za kompatibilnost s infuzijskim vrećicama vidjeti dio 6.6.

### **6.3 Rok valjanosti**

2 godine.

*Nakon razrjeđivanja:*

Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u uporabi iznosi 24 sata pri temperaturi od 25 °C kada se razrijedi na 4 mg/l i 40 mg/l noradrenalin baze u 0,9 %-tnoj otopini natrijevog klorida (9 mg/ml), 5 %-tnoj otopini glukoze ili otopini 0,9 %-tnog natrijevog klorida i 5 %-tne glukoze. No s mikrobiološkog stajališta lijek se mora upotrijebiti odmah. Ako se ne upotrijebi odmah, lijek se ne bi trebao čuvati duže od 24 sata pri temperaturi od 2 do 8 °C. Za vrijeme čuvanja u uporabi i uvjete čuvanja prije uporabe odgovoran je korisnik.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C. Ne zamrzavati.

Lijek čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

*SINORA 1 mg/1 ml*

Ampule od 2 ml sa zarezom na mjestu loma (OPC) od bezbojnog, prozirnog stakla tipa I.  
Kutija s 10 ampula s po 1 ml koncentrata za otopinu za infuziju.

*SINORA 4 mg/4 ml*

Ampule od 5 ml sa zarezom na mjestu loma (OPC) od bezbojnog, prozirnog stakla tipa I.  
Kutija s 10 ampula s po 4 ml koncentrata za otopinu za infuziju.

*SINORA 5 mg/5 ml*

Ampule od 5 ml sa zarezom na mjestu loma (OPC) od bezbojnog, prozirnog stakla tipa I.  
Kutija s 10 ampula s po 5 ml koncentrata za otopinu za infuziju.

*SINORA 10 mg/10 ml*

Ampule od 10 ml sa zarezom na mjestu loma (OPC) od bezbojnog, prozirnog stakla tipa I.  
Kutija s 10 ampula s po 10 ml koncentrata za otopinu za infuziju.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

*Upute za razrjeđivanje:*

Prije uporabe razrijediti u 5 %-tnoj otopini glukoze, 0,9 %-tnoj otopini natrijevog klorida (9 mg/ml) ili otopini 0,9 %-tnog natrijevog klorida i 5 %-tne glukoze.

Za primjenu s pomoću infuzora sa štrcaljkom 2 ml koncentrata dodajte u 48 ml 5 %-tne otopine glukoze (ili 0,9 %-tne otopine natrijevog klorida ili otopine 0,9 %-tnog natrijevog klorida i 5 %-tne glukoze), a za primjenu s pomoću infuzijskog sustava 20 ml koncentrata dodajte u 480 ml 5 %-tne otopine glukoze (ili 0,9 %-tne otopine natrijevog klorida ili otopine 0,9 %-tnog natrijevog klorida i 5 %-tne glukoze). U oba slučaja završna koncentracija infuzijske otopine treba iznositi 40 mg/l noradrenalin baze (što je ekvivalentno 80 mg/l noradrenalin tartarata). Osim koncentracije od 40 mg/l noradrenalin baze mogu se upotrijebiti i druge koncentracije (vidjeti dio 4.2). Ako se ne upotrebljava koncentracija od 40 mg/l noradrenalin baze, prije nego se počne s liječenjem treba pažljivo provjeriti izračun brzine infuzije.

Lijek je kompatibilan s infuzijskim vrećicama od PVC-a.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sintetica GmbH  
Albersloher Weg 11,  
48155 Münster  
Njemačka

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

HR-H-849467297

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

02. kolovoza 2019./ 04. ožujka 2022.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

15.06.2022.