

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

SINORA 0,1 mg/ml otopina za infuziju
SINORA 0,2 mg/ml otopina za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

SINORA 0,1 mg/ml

Jedan ml otopine za infuziju sadržava 0,2 mg noradrenalintartarata, što odgovara 0,1 mg noradrenalin baze. Jedna bočica od 50 ml sadržava 10 mg noradrenalintartarata, što odgovara 5 mg noradrenalin baze.

SINORA 0,2 mg/ml

Jedan ml otopine za infuziju sadržava 0,4 mg noradrenalintartarata, što odgovara 0,2 mg noradrenalin baze. Jedna bočica od 50 ml sadržava 20 mg noradrenalintartarata, što odgovara 10 mg noradrenalin baze.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedan ml otopine za infuziju sadržava 0,14 mmol (odnosno 3,3 mg) natrija.
Jedna bočica od 50 ml sadržava 7,19 mmol (odnosno 165,3 mg) natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za infuziju.
Bistra, bezbojna otopina.
pH 3,0 – 4,5.
Osmolarnost: 250 – 350 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 doza:

Početna doza za osobe tjelesne težine od 70 kg treba iznositi između 0,4 mg/h i 0,8 mg/h noradrenalin baze (0,8 mg/h do 1,6 mg/h noradrenalintartarata). Kliničari mogu početi i s nižom dozom od 0,2 mg/h noradrenalin baze (0,4 mg/h noradrenalintartarata).

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).

Sinora 0,1 mg/ml otopina za infuziju			
Bočica od 50 ml s 5 mg noradrenalin baze			
Tjelesna težina bolesnika	Doziranje (µg/kg/min) noradrenalin baze	Doziranje (mg/h) noradrenalin baze	Brzina infuzije (ml/h)
50 kg	0,05	0,15	1,5
	0,1	0,3	3
	0,25	0,75	7,5
	0,5	1,5	15
	1.	3	30
60 kg	0,05	0,18	1,8
	0,1	0,36	3,6
	0,25	0,9	9
	0,5	1,8	18
	1.	3,6	36
70 kg	0,05	0,21	2,1
	0,1	0,42	4,2
	0,25	1,05	10,5
	0,5	2,1	21
	1.	4,2	42
80 kg	0,05	0,24	2,4
	0,1	0,48	4,8
	0,25	1,2	12
	0,5	2,4	24
	1.	4,8	48
90 kg	0,05	0,27	2,7
	0,1	0,54	5,4
	0,25	1,35	13,5
	0,5	2,7	27
	1.	5,4	54

Sinora 0,2 mg/ml otopina za infuziju Bočica od 50 ml s 10 mg noradrenalin baze			
Tjelesna težina bolesnika	Doziranje (µg/kg/min) noradrenalin baze	Doziranje (mg/h) noradrenalin baze	Brzina infuzije (ml/h)
50 kg	0,05	0,15	0,75
	0,1	0,3	1,5
	0,25	0,75	3,75
	0,5	1,5	7,5
	1.	3	15
60 kg	0,05	0,18	0,9
	0,1	0,36	1,8
	0,25	0,9	4,5
	0,5	1,8	9
	1.	3,6	18
70 kg	0,05	0,21	1,05
	0,1	0,42	2,1
	0,25	1,05	5,25
	0,5	2,1	10,5
	1.	4,2	21
80 kg	0,05	0,24	1,2
	0,1	0,48	2,4
	0,25	1,2	6
	0,5	2,4	12
	1.	4,8	24
90 kg	0,05	0,27	1,35
	0,1	0,54	2,7
	0,25	1,35	6,75
	0,5	2,7	13,5
	1.	5,4	27

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:

Sinora otopina za infuziju primjenjuje se intravenski. 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.

Otopinu za infuziju prije uporabe nije potrebno razrjeđivati: otopina se isporučuje spremna za uporabu.

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 ekstrasvaskularnog 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 potpunom 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 vazokonstrikcije (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 165,3 mg natrija po bočici od 50 ml, što je odgovara 8,3 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama Svjetske zdravstvene organizacije za odraslu osobu.

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 perfuziju 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, nesаница, 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 (uključujući gangrenu ekstremiteta) uslijed snažnog vazokonstriktorskog djelovanja može dovesti do osjećaja hladnoće i bljedila u udovima i licu.
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta	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 stereoisomera noradrenalina, a u lijeku SINORA otopina 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-dihidroksimandeličnu 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 perfuziju 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

kloridna kiselina 1 N (za podešavanje pH vrijednosti)

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

SINORA se ne smije miješati s drugim lijekovima.

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

6.3 Rok valjanosti

18 mjeseci.

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.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

SINORA 0,1 mg/1 ml

Jedna bočica od bezbojnog, prozirnog stakla tipa I zatvorena bromobutilnim čepom i aluminijskom „flip-off“ kapičicom s 50 ml otopine za infuziju i naljepnicom u pojedinačnom pakiranju.

SINORA 0,2 mg/1 ml

Jedna bočica od bezbojnog, prozirnog stakla tipa I zatvorena bromobutilnim čepom i aluminijskom „flip-off“ kapičicom s 50 ml otopine za infuziju i naljepnicom u pojedinačnom pakiranju.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

SINORA otopina za infuziju već je razrijeđena i spremna za uporabu. Treba je upotrebljavati bez prethodnog razrjeđivanja. Treba je primjenjivati s pomoću odgovarajuće štrcaljke, infuzora sa štrcaljkom, infuzijske pumpe ili infuzijskog sustava koji mogu precizno i kontinuirano isporučivati minimalni definirani volumen pri strogo kontroliranoj brzini infuzije u skladu s uputama za titraciju doze navedenima u dijelu 4.2.

Lijek se ne smije upotrijebiti ako je boja otopine tamnija od svjetložute ili svjetloružičaste ili ako sadržava talog.

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

SINORA 0,1 mg/ml otopina za infuziju: HR-H-882410877

SINORA 0,2 mg/ml otopina za infuziju: HR-H-762251045

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

02. kolovoza 2019./ 04. ožujka 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

15.06.2022.