

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Noradrenaline Zentiva, 1 mg/mL, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy mL koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera noradrenaliny winian w ilości odpowiadającej 1 mg noradrenaliny (norepinefryny).

Jedna ampulka zawiera 4 mL noradrenaliny winianu w ilości odpowiadającej 4 mg noradrenaliny (norepinefryny).

#### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Noradrenaline Zentiva, 1 mg/mL, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 13,3 mg sodu w każdej 4 mL ampulce.

Jedna ampulka zawiera 10 mL noradrenaliny winianu w ilości odpowiadającej 10 mg noradrenaliny (norepinefryny).

#### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Noradrenaline Zentiva, 1 mg/mL, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 33,3 mg sodu w każdej 10 mL ampulce.

Po rozcieńczeniu zgodnie z zaleceniami, każdy 1 mL zawiera noradrenaliny winian w ilości odpowiadającej 40 mikrogramom ( $\mu\text{g}$ ) noradrenaliny (norepinefryny).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat).

Przezroczysty, bezbarwny do żółtawego roztwór, bez widocznych cząstek stałych.

Wartość pH roztworu mieści się w zakresie 3,0 - 4,0, a osmolarność wynosi w przybliżeniu 280 mOsm/L.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Noradrenaline Zentiva jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w stanach nagłych, w celu przywrócenia prawidłowego ciśnienia tętniczego w przypadku ostrego niedociśnienia tętniczego.

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

### Dawkowanie

#### *Dorośli*

Ten produkt leczniczy musi zostać rozcieńczony przed użyciem, rozcieńczanie produktu leczniczego, patrz punkt 6.6. Zalecane stężenie przygotowanego roztworu do infuzji wynosi 80 mg/L noradrenaliny winianu, co odpowiada 40 mg/L noradrenaliny. W przypadku rozcieńczenia do innego stężenia, przed rozpoczęciem leczenia należy dokładnie sprawdzić przeliczenia.

#### *Początkowa szybkość infuzji*

Początkowa szybkość infuzji, powinna wynosić od 10 mL/godzinę do 20 mL/godzinę (od 0,16 mL/min do 0,32 mL/min). Stanowi to od 0,8 mg/godzinę do 1,6 mg/godzinę noradrenaliny winianu (lub od 0,4 mg/godzinę do 0,8 mg/godzinę noradrenaliny).

#### *Zwiększanie dawki*

Po rozpoczęciu infuzji noradrenaliny, należy stopniowo zwiększać dawkę w zależności od obserwowanego działania na wzrost ciśnienia krwi. Istnieje duże zróżnicowanie międzypersoniczne w zakresie dawki niezbędnej do przywrócenia i podtrzymania prawidłowego ciśnienia tętniczego. Celem leczenia powinno być uzyskanie wartości skurczowej ciśnienia krwi na dolnej granicy normy (100–120 mm Hg) lub uzyskanie odpowiedniej wartości średniego ciśnienia tętniczego krwi (powyżej 65-80 mm Hg – w zależności od stanu pacjenta).

Tabela 1. Dostosowanie dawki roztworu noradrenaliny do infuzji

Roztwór noradrenaliny do infuzji 40 mg/L (40 µg/mL) noradrenaliny			
Masa ciała pacjenta	Dawkowanie (µg/kg mc./min) noradrenaliny	Dawkowanie (mg/godzinę) noradrenaliny	Szybkość infuzji (mL/godzinę)
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	60,0
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	3,0	75
60 kg	0,05	0,18	4,5
	0,1	0,36	9,0
	0,25	0,9	22,5
	0,5	1,8	45,0
	1	3,6	90,0
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	105,0
80 kg	0,05	0,24	6,0
	0,1	0,48	12,0
	0,25	1,2	30,0
	0,5	2,4	60,0
	1	4,8	120,0
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	135,0

*Czas trwania leczenia i monitorowanie*

Noradrenalinę należy podawać tak długo, aby możliwe było utrzymanie bez leczenia odpowiedniego ciśnienia tętniczego i perfuzji tkanek. Przez cały czas podawania noradrenaliny należy uważnie monitorować stan pacjenta. Noradrenalinę powinni podawać wyłącznie wykwalifikowani pracownicy należący do fachowego personelu medycznego, zaznajomieni ze sposobem jej stosowania i posiadający odpowiednie warunki do kontrolowania stanu pacjenta.

*Zakończenie leczenia*

Infuzję należy odstawiać stopniowo, unikając nagłego zakończenia leczenia, ponieważ może to wywołać ostre niedociśnienie tętnicze.

### *Zaburzenia czynności wątroby lub nerek*

Brak doświadczenia w leczeniu pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.

### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Na ogół dawkę dla osób w podeszłym wieku należy ustalać ostrożnie, rozpoczynając od najmniejszej dawki z zakresu dawek, gdyż w tej grupie wiekowej częściej występuje zaburzenie czynności wątroby, nerek lub serca, a także współistniejące choroby i przyjmowanie innych leków.

### *Dzieci i młodzież*

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności noradrenaliny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

### Sposób podawania

#### Droga podania

Podanie dożylnie.

Produkt leczniczy Noradrenaline Zentiva należy rozcieńczyć i podawać przez centralny dostęp żylny. Infuzję należy prowadzić z kontrolowaną szybkością, używając pompy strzykawkowej, pompy infuzyjnej lub licznika kropli.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na noradrenalinę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Niedociśnienie tętnicze spowodowane zmniejszeniem objętości krwi (hipowolemia). Patrz punkt 4.4. Nie stosować bez uprzedniego nierozcieńczenia.

Nie stosować z lekami znieczulającymi zawierającymi cyklopropan i halotan. Interakcje, patrz punkt 4.5.

Należy unikać podawania produktu leczniczego do żył kończyn dolnych u pacjentów w podeszłym wieku i pacjentów z chorobami okluzyjnymi ze względu na możliwość wystąpienia zwężenia naczyń (patrz punkt 4.4).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Noradrenalinę powinien podawać wyłącznie personel medyczny zaznajomiony z jej stosowaniem.

Noradrenalina jest przeciwwskazana do stosowania u pacjentów z niedociśnieniem tętniczym spowodowanym zmniejszeniem objętości krwi, z wyjątkiem sytuacji nagłych, w celu utrzymania perfuzji tętnic wieńcowych i mózgowych do czasu zakończenia terapii zastępczej objętości krwi.

Noradrenalinę należy podawać wyłącznie w skojarzeniu z płynami uzupełniającymi objętość krwi.

W przypadku ciągłego podawania noradrenaliny w celu utrzymania ciśnienia tętniczego, bez przetaczania płynów uzupełniających objętość krwi, może wystąpić: silny skurec obwodowych i trzewnych naczyń krwionośnych, zmniejszenie przepływu krwi przez nerki i zmniejszenie ilości wytwarzanego moczu, zaburzenie ogólnoustrojowego przepływu krwi, pomimo „prawidłowego” ciśnienia krwi, hipoksja tkankowa i kwasica mleczanowa. Płyny uzupełniające objętość krwi mogą być przetaczane przed i (lub) jednocześnie z tym produktem leczniczym; jeśli jednak wskazane w celu

zwiększenia objętości krwi jest przetoczenie krwi lub osocza, należy je podać oddzielnie (np. w przypadku przetaczania jednocześnie z produktem leczniczym, należy zastosować przyrząd do infuzji z łącznikiem typu Y i osobne pojemniki).

Długotrwałe podawanie jakiegokolwiek silnego leku obkurczającego naczynia krwionośne może prowadzić do zmniejszenia objętości osocza, co należy stale wyrównywać, odpowiednio uzupełniając płyny i elektrolity. Konsekwencją niewyrównania objętości osocza może być nawrót niedociśnienia tętniczego po odstawieniu noradrenaliny lub utrzymanie ciśnienia krwi z ryzykiem silnego skurczu naczyń obwodowych i trzewnych (np. osłabienia przepływu krwi przez nerki), ze zmniejszeniem przepływu krwi i zmniejszeniem perfuzji tkanek, prowadzącym do niedotlenienia tkanek i kwasicy mleczanowej oraz możliwego uszkodzenia tkanek o podłożu niedokrwiennym; w rzadkich przypadkach zgłaszano wystąpienie zgorzeli kończyn.

Podczas infuzji noradrenaliny należy często sprawdzać ciśnienie krwi i szybkość jej przepływu, aby uniknąć nadciśnienia tętniczego, które może być związane z bradykardią, bólem głowy i niedokrwieniem obwodowym, w tym, rzadko, zgorzelą kończyn. Wynaczynienie może powodować miejscową martwicę tkanek (patrz punkt „Wynaczynienie” poniżej).

Zaleca się ostrożność u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności lewej komory związanymi z ostrym niedociśnieniem tętniczym. Leczenie wspomagające należy rozpocząć jednocześnie z oceną diagnostyczną. Podawanie noradrenaliny zaleca się pacjentom ze wstrząsem kardiogennym i opornym niedociśnieniem tętniczym, w szczególności tym bez podwyższonego ogólnoustrojowego oporu naczyniowego.

W przypadku wystąpienia zaburzeń rytmu serca podczas leczenia, należy zmniejszyć dawkę.

Podczas stosowania noradrenaliny w skojarzeniu z lekami zwiększającymi wrażliwość mięśnia sercowego, zwłaszcza u pacjentów z niedotlenieniem lub hiperkapnią, mogą wystąpić zaburzenia rytmu serca.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas podawania pacjentom z zakrzepicą naczyń wieńcowych, krezkowych i obwodowych, ponieważ noradrenalina może zwiększać niedokrwienie i obszar objęty zawałem, chyba, że w opinii lekarza, podanie noradrenaliny jest procedurą ratującą życie. Podobną ostrożność należy zachować u pacjentów z niedociśnieniem tętniczym po zawale mięśnia sercowego, u pacjentów z dławicą, w szczególności dławicą Prinzmetalą, cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym i nadczynnością tarczycy (patrz punkt 4.8).

Należy zachować szczególną ostrożność podczas podawania pacjentom z niewydolnością wątroby, ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, chorobami niedokrwiennymi serca i podwyższonym ciśnieniem śródczaszkowym. Przedawkowanie lub stosowanie zalecanych dawek u osób z nadwrażliwością (np. pacjenci z nadczynnością tarczycy) może powodować ciężkie nadciśnienie tętnicze z bardzo silnym bólem głowy, światłowstrętem, przeszywającym bólem za mostkiem, błądzą, intensywnym poceniem się i wymiotami. Nadciśnienie tętnicze może ostatecznie doprowadzić do ostrego obrzęku płuc, arytmii lub zatrzymania krążenia.

Należy zachować ostrożność u pacjentów chorych na cukrzycę, ponieważ noradrenalina zwiększa stężenie glukozy we krwi (z powodu działania glikogenolitycznego w wątrobie i hamowania uwalniania insuliny z trzustki).

Pacjenci w podeszłym wieku mogą być szczególnie wrażliwi na działanie noradrenaliny ze względu na częstsze występowanie zaburzeń czynności wątroby, nerek lub serca oraz z powodu chorób współistniejących i stosowania innych produktów leczniczych.

Nie zaleca się stosowania noradrenaliny u dzieci i młodzieży (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Jeśli jest to wskazane, należy zastosować odpowiednią terapię z użyciem preparatów krwiozastępczych lub podaż płynów, wraz z ułożeniem pacjenta w pozycji na wznak, z uniesieniem nóg, przed podaniem i (lub) podczas podawania produktu leczniczego. Aby uniknąć wystąpienia nadciśnienia tętniczego w czasie infuzji noradrenaliny, należy monitorować ciśnienie tętnicze krwi i szybkość jej przepływu. Dlatego zaleca się pomiary ciśnienia tętniczego co dwie minuty od rozpoczęcia infuzji do momentu osiągnięcia pożądanego ciśnienia krwi, a następnie, co pięć minut, jeśli produkt leczniczy jest w dalszym ciągu podawany. Należy stale kontrolować szybkość przepływu, a pacjenta nie należy zostawiać bez opieki w czasie podawania noradrenaliny. Nadciśnienie tętnicze może doprowadzić do ostrego obrzęku płuc, zaburzeń rytmu serca lub zatrzymania akcji serca.

Infuzję noradrenaliny należy kończyć stopniowo, ponieważ nagłe przerwanie może spowodować gwałtowne obniżenie ciśnienia krwi.

#### Wynacznienie

Należy często sprawdzać miejsce wkłucia, aby upewnić się, że nie występują zaburzenia przepływu. Należy zachować ostrożność, aby unikać wynacznienia noradrenaliny do tkanek, ponieważ działanie obkurczające naczynia krwionośne może doprowadzić do rozwoju miejscowej martwicy tkanek. Zblednięcie skóry wzdłuż żyły, do której podawana jest infuzja, czasem bez wyraźnych objawów wynacznienia, jest skutkiem skurczu naczyń doprowadzających krew do ściany tej żyły, w wyniku czego zwiększa się przepuszczalność ściany żyły i możliwy jest wyciek z naczynia. W rzadkich przypadkach może dojść do martwicy powierzchniowej, szczególnie, jeśli infuzja jest podawana do żyły w nodze u pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów z zarostową chorobą naczyń. Jeśli takie zblednięcie skóry nastąpi, należy rozważyć zmianę miejsca infuzji co pewien czas, tak aby miejscowe działanie zwężające naczynia krwionośne ustąpiło.

#### *WAŻNE - Przeciwdziałanie niedokrwieniu spowodowanemu wynacznieniem*

Aby zapobiec rozwojowi martwicy w obszarach wynacznienia, należy jak najszybciej podać od 10 mL do 15 mL roztworu soli fizjologicznej zawierającej od 5 mg do 10 mg fentolaminy, leku o działaniu adrenolitycznym. Należy użyć strzykawki z cienką igłą do wstrzyknięć podskórnych, tak, aby roztwór mógł swobodnie przeniknąć do całego obszaru wynacznienia; łatwo go zidentyfikować, ponieważ miejsce to jest zimne, twarde i blade. Blokowanie układu współczulnego za pomocą fentolaminy wywołuje natychmiastowe i widoczne miejscowe ukrwienie, pod warunkiem, że obszar wynacznienia poddano jej działaniu w ciągu 12 godzin. Fentolaminę należy podać jak najszybciej po zaobserwowaniu wynacznienia i przerwać infuzję.

#### Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Noradrenaline Zentiva zawiera 13,3 mg sodu w każdym 4 mL, co odpowiada 0,7% zalecanej przez WHO 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Produkt leczniczy Noradrenaline Zentiva zawiera 33,3 mg sodu w każdym 10 mL, co odpowiada 1,7% zalecanej przez WHO 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

#### 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Niezalecane jednoczesne stosowanie

- Wziewne halogenowe środki znieczulające: ciężkie komorowe zaburzenia rytmu serca (zwiększenie pobudliwości serca).
- Leki przeciwdepresyjne pochodne imipraminy: napadowe nadciśnienie tętnicze z możliwością arytmii (hamowanie przenikania sympatykomimetyków do włókien współczulnych).
- Serotonergiczno-adrenergiczne leki przeciwdepresyjne: napadowe nadciśnienie tętnicze z możliwością wystąpienia arytmii (hamowanie przenikania sympatykomimetyków do włókien współczulnych).
- Glikozydy naparstnicy.
- Lewodopa.
- Chlorfeniraminy chlorowodorek, tripeleennaminy chlorowodorek i dezypramina: znacznie zwiększają toksycność noradrenaliny.
- Leki przeciwhistaminowe, ponieważ niektóre mogą blokować przyjmowanie amin katecholowych przez tkanki obwodowe i zwiększać toksycność wstrzykniętej noradrenaliny.

Stosowanie amin podnoszących ciśnienie krwi jednocześnie z cyklopropanem, halotanem, chloroformem, enfluranem lub innymi lekami znieczulającymi z grupą halogenową może skutkować ciężkimi zaburzeniami rytmu serca. Noradrenalinę należy stosować ostrożnie u pacjentów przyjmujących powyższe leki lub inne substancje zwiększające wrażliwość mięśnia sercowego lub u pacjentów z głęboką hipoksją lub hiperkapnią.

Połączenia wymagające stosowania z zachowaniem ostrożności

- Nieselektywne inhibitory monoaminooksydazy (MAO): nasilenie działania presyjnego sympatykomimetycznego, które jest zwykle umiarkowane. Należy stosować wyłącznie pod ścisłym nadzorem lekarza.
- Selektywne inhibitory MAO-A: poprzez ekstrapolację z nieselektywnych inhibitorów MAO, ryzyko zwiększenia działania presyjnego. Należy stosować wyłącznie pod ścisłym nadzorem lekarza.
- Linezolid: poprzez ekstrapolację z nieselektywnych inhibitorów MAO: ryzyko zwiększenia działania presyjnego. Należy stosować wyłącznie pod ścisłym nadzorem lekarza.

Noradrenalinę należy podawać szczególnie ostrożnie pacjentom przyjmującym inhibitory MAO lub w ciągu 14 dni po odstawieniu tych leków.

Działanie noradrenaliny może być nasilone przez guanetydynę, guanadrel, rezerpinę, metyldopę lub trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, amfetaminę, doksapram, mazyndol, alkaloidy rauwolfii.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania noradrenaliny z lekami blokującymi receptory alfa i beta, ponieważ może to spowodować ciężkie nadciśnienie tętnicze.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania noradrenaliny z następującymi lekami, ponieważ mogą one nasilić działanie nasercowe: hormony tarczycy, glikozydy nasercowe, leki przeciwartmiczne.

Alkaloidy sporyszu (mezyłany ergoloidu, ergotamina, dihydroergotamina, ergometryna, metyloergometryna i metyzergid) lub oksytocyna mogą nasilać działanie obkurczające naczynia i zwężające naczynia krwionośne.

Jednoczesne podawanie propofolu i noradrenaliny może prowadzić do rozwinięcia zespołu propofolowego (ang. *propofol infusion syndrome*, PRIS).

Desmopresyna lub wazopresyna: ich działanie antydiuretyczne jest zmniejszone. Lit zmniejsza działanie noradrenaliny.

Roztworów do infuzji noradrenaliny nie należy mieszać z innymi lekami (z wyjątkiem wymienionych w punkcie 6.6).

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Noradrenalina może zaburzać przepływ krwi przez łożysko i powodować bradykardię u płodu. Może również wywoływać skurcze macicy i doprowadzić do asfiksji płodu w zaawansowanej ciąży. Należy ocenić stosunek możliwego ryzyka dla płodu do potencjalnych korzyści dla matki.

##### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy ten produkt leczniczy przenika do mleka ludzkiego. Należy zachować ostrożność podczas podawania noradrenaliny kobiecie karmiącej, ponieważ wiele leków przenika do mleka matki.

##### Płodność

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu noradrenaliny na płodność.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Brak dostępnych informacji; dlatego nie zaleca się prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

W Tabeli 2 wymieniono działania niepożądane, które wystąpiły u pacjentów leczonych noradrenalina. Przedstawione dane pochodzą głównie ze zgłoszeń spontanicznych, a ponieważ trudno na podstawie takich zgłoszeń ustalić częstość występowania, w przypadku wymienionych działań niepożądanych jest ona nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie układów i narządów (ang. *System Organ Class*, SOC) działania niepożądane są wymienione zgodnie z malejącą częstością występowania.

Tabela 2. Działania niepożądane noradrenaliny na podstawie zgłoszeń spontanicznych

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
Zaburzenia psychiczne	Lęk, Bezsennaść, Splątanie, Osłabienie, Stan psychotyczny
Zaburzenia układu nerwowego	Przemijający ból głowy, Drżenie
Zaburzenia serca	Bradykardia <sup>1</sup> , Zaburzenia rytmu serca, Zmiany w elektrokardiogramie, Tachykardia, Wstrząs kardiogeny,

	Kardiomiopatia stresowa, Kołatanie serca, Zwiększenie kurczliwości mięśnia sercowego wynikające z działania beta-adrenergicznego na serce (działanie inotropowe i chronotropowe)
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze, Niedokrwienie obwodowe <sup>2</sup> , w tym zgorzel kończyn, Zmniejszenie objętości osocza podczas długotrwałego stosowania Uszkodzenie niedokrwienne spowodowane silnym działaniem zwężającym naczynia może powodować chłód i błądź kończyn
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, Wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Błądź, Bliznowacenie skóry, Niebieskawe zabarwienie skóry, Uderzenia gorąca lub zaczerwienienie skóry, wysypka skórna, pokrzywka lub swędzenie
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zatrzymywanie moczu
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Wynacznienie, Martwica w miejscu wkłucia

<sup>1</sup> Bradykardia, prawdopodobnie odruchowa na skutek zwiększenia ciśnienia tętniczego.

<sup>2</sup> Niedokrwienie, związane z silnym działaniem zwężającym naczynia krwionośne i hipoksją tkankową.

Długotrwałe podawanie środka wazopresyjnego w celu utrzymania ciśnienia krwi w przypadku braku uzupełnienia objętości krwi może powodować następujące objawy:

- ciężkie zwężenie naczyń obwodowych i trzewnych
- zmniejszenie przepływu krwi przez nerki
- zmniejszenie wytwarzania moczu
- niedotlenienie
- zwiększenie stężenia mleczanu w surowicy.

W przypadku nadwrażliwości lub przedawkowania, następujące działania mogą wystąpić częściej: nadciśnienie tętnicze, światłowstręt, ból zamostkowy, ból gardła, błądź, intensywne pocenie się i wymioty.

Działanie obkurczające naczynia (wynikające z działania adrenergicznego na naczynia) może być zmniejszone poprzez jednoczesne podanie leku alfa-adrenolitycznego (fentolaminy mezylanu), natomiast podanie leku beta-adrenolitycznego (propranololu) może zmniejszyć stymulujące działanie produktu leczniczego na serce i zwiększyć ciśnienie (poprzez zmniejszenie rozszerzenia tętniczek), wynikające z pobudzenia beta-1 adrenergicznego.

Długotrwałe podawanie jakiegokolwiek silnego leku obkurczającego naczynia krwionośne może prowadzić do zmniejszenia objętości osocza, co należy stale wyrównywać, odpowiednio uzupełniając płyny i elektrolity. Konsekwencją niewyrównania objętości osocza może być nawrót niedociśnienia

tętniczego po przerwaniu infuzji noradrenaliny lub utrzymanie ciśnienia krwi z ryzykiem silnego skurczu naczyń obwodowych i trzewnych, ze zmniejszeniem przepływu krwi.

Może wystąpić nadciśnienie tętnicze, któremu może towarzyszyć bradykardia, jak i ból głowy oraz niedokrwienie obwodowe, w tym zgorzel kończyn.

Zaburzenia rytmu serca mogą wystąpić podczas jednoczesnego stosowania noradrenaliny i leków zwiększających wrażliwość mięśnia sercowego, a bardziej na nie narażeni są pacjenci z hipoksją lub hiperkarbią.

Noradrenalinę należy zawsze podawać razem z płynami uzupełniającymi objętość krwi. Długotrwałe stosowanie może prowadzić do zmniejszenia objętości osocza. W czasie infuzji noradrenaliny należy monitorować ciśnienie tętnicze i szybkość przepływu, aby uniknąć nadciśnienia tętniczego, które może być przyczyną bradykardii, jak i z bólu głowy oraz niedokrwienia obwodowego, w tym zgorzeli kończyn. Wynacznienie może wywołać miejscową martwicę tkanek.

Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku pacjentów z niewydolnością wątroby, ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, chorobą niedokrwinną serca i podwyższonym ciśnieniem śródczaszkowym. Przedawkowanie lub podanie zwykłych dawek osobom z nadwrażliwością (np. z nadczynnością tarczycy) mogą wywołać ciężkie nadciśnienie tętnicze, z objawami takimi, jak bardzo silny ból głowy, światłowstręt, kłujący ból za mostkiem, błądność, intensywne pocenie się i wymioty. Nadciśnienie tętnicze może doprowadzić do ostrego obrzęku płuc, zaburzeń rytmu serca lub zatrzymania krążenia.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub miejscowemu przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego.

## **4.9 Przedawkowanie**

### Objawy

Przedawkowanie może spowodować ból głowy, ciężkie nadciśnienie tętnicze, odruchową bradykardię, znaczne zwiększenie oporu obwodowego oraz zmniejszenie pojemności minutowej serca. Objawom tym może towarzyszyć bardzo silny ból głowy, krwotok mózgowy, światłowstręt, ból za mostkiem, błądność, gorączka, intensywne pocenie się, obrzęk płuc i wymioty.

### Leczenie

W razie przypadkowego przedawkowania, objawiającego się znacznym zwiększeniem ciśnienia tętniczego, należy przerwać podawanie leku do czasu ustabilizowania się stanu pacjenta.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki nasercowe, leki adrenergiczne i dopaminergiczne, kod ATC: C01CA03

Noradrenalina bardzo silnie pobudza receptory alfa- i bardziej umiarkowanie receptory beta-1-adrenergiczne. Noradrenalina powoduje ogólne zwężenie naczyń krwionośnych, z wyjątkiem naczyń wieńcowych, które ulegają rozszerzeniu poprzez zwiększenie zużycia tlenu. Konsekwencją jest zwiększona siła i (przy braku hamowania przez nerw błędny) częstość skurczów mięśnia sercowego. Zwiększa się opór obwodowy oraz ciśnienie rozkurczowe i skurczowe.

Działanie na naczynia wywierane przez zwykle stosowane dawki noradrenaliny podawane w warunkach klinicznych wynika z jednoczesnego pobudzania receptorów alfa i beta-adrenergicznych w sercu i układzie naczyniowym. Z wyjątkiem serca, działanie to jest wywierane przede wszystkim na receptory alfa. Konsekwencją jest zwiększona siła i (przy braku hamowania przez nerw błędny) częstość skurczów mięśnia sercowego. Zwiększa się opór obwodowy oraz ciśnienie rozkurczowe i skurczowe.

### 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Istnieją dwa stereoisomery noradrenaliny, biologicznie czynnym izomerem L jest ten zawarty w produkcie leczniczym Noradrenaline Zentiva, 1 mg/mL, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

#### Wchłanianie

Podskórne: Słabe.

Doustne: Po podaniu doustnym, noradrenalina jest szybko dezaktywowana w przewodzie pokarmowym. Po podaniu dożylnym okres półtrwania noradrenaliny w osoczu wynosi około 1 do 2 minut.

#### Dystrybucja

Noradrenalina jest szybko usuwana z osocza w wyniku komórkowego wychwytu zwrotnego i metabolizmu. Nie przenika przez barierę krew-mózg.

#### Metabolizm

Metylacja przez katecholo-O-metylotransferazę.

Deaminacja przez monoaminooksydazę (MAO).

W obu reakcjach metabolitem końcowym jest kwas 4-hydroksy-3-metoksymigdałowy.

Metabolitami pośrednimi są normetanefryna i kwas 3,4-dihydroksymigdałowy.

#### Eliminacja

Noradrenalina jest wydalana głównie w postaci metabolitów sprzężonych z kwasem glukuronowym lub siarkowym w moczu.

Do 16% dawki podanej dożylnie jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem jako metabolity metylowane i deaminowane w postaci wolnej i skoniugowanej.

#### Dzieci i młodzież

Brak dostępnych danych z badań farmakokinetycznych u dzieci i młodzieży.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Większość z działań niepożądanych można przypisać działaniu sympatykomimetycznemu wskutek nadmiernej stymulacji współczulnego układu nerwowego poprzez różne receptory adrenergiczne.

Noradrenalina może zaburzać przepływ krwi przez łożysko i indukować bradykardię u płodu. Może również wywoływać skurcze macicy i doprowadzić do asfiksji płodu w zaawansowanej ciąży.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek  
Disodu edetynian  
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)  
Kwas solny, rozcieńczony (do ustalenia pH)  
Woda do wstrzykiwań

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Zgłoszono występowanie niezgodności farmaceutycznych roztworów do infuzji zawierających noradrenalinę z następującymi substancjami: solami żelaza, związkami alkalizującymi i utleniającymi, barbituranami, chlorfeniraminą, chlorotiazidem, nitrofurantoiną, nowobiocyną, fenytoiną, wodorowęglanem sodu, jodkiem sodu, streptomycyną, sulfadiazyną, sulfafurazolem.

Tego produktu leczniczego nie należy mieszać z innymi produktami leczniczymi, z wyjątkiem wymienionych w punkcie 6.6.

### 6.3 Okres ważności

#### Zamknięte ampułki

2 lata

#### Po otwarciu

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji należy użyć natychmiast po otwarciu.

#### Po rozcieńczeniu

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność przez 48 godzin w temperaturze  $22^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  z ekspozycją na światło dzienne i w temperaturze  $30^{\circ}\text{C}$  dla koncentratu rozcieńczonego w 5% roztworze glukozy (w/v), 0,9% roztworze chlorku sodu (w/v) i 0,45% roztworze chlorku sodu (w/v) z 5% roztworem glukozy w/v).

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt leczniczy należy użyć natychmiast. Jeżeli nie zostanie on użyty natychmiast, odpowiedzialność za warunki i czas przechowywania ponosi użytkownik i nie może trwać dłużej niż 24 godziny w temperaturze  $2^{\circ}\text{C}$  do  $8^{\circ}\text{C}$ , jeśli rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

Wszelkie niewykorzystane resztki zawartości ampułki należy wyrzucić.

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać ampułki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Ampułki z bezbarwnego szkła typu 1, z zaznaczonym miejscem otwierania, zawierające 4 mL lub 10 mL, tackę z tworzywa sztucznego w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań: 5, 10 lub 50 ampulek zawierających 4 mL i 10 ampulek zawierających 10 mL. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania <i>przygotowania produktu leczniczego do stosowania</i>**

Wyłącznie do jednorazowego użycia. Należy pozbyć się niezużytej zawartości ampułki.

Tego produktu leczniczego nie należy stosować, jeśli roztwór nie jest bezbarwny do żółtawego lub jeśli jest mętny lub zawiera widoczne cząstki stałe.

Należy rozcieńczyć przez użyciem jednym z podanych roztworów (rozpuszczalników): 5% roztwór glukozy (w/v), 0,9% roztwór chlorku sodu (w/v) lub 0,45% roztwór chlorku sodu (w/v) z 5% roztworem glukozy (w/v).

Współczynnik rozcieńczenia (np.):

Dodać 2 mL koncentratu do 48 mL roztworu (rozpuszczalnika).

Dodać 4 mL koncentratu do 96 mL roztworu (rozpuszczalnika).

Dodać 10 mL koncentratu do 240 mL roztworu (rozpuszczalnika).

Dodać 20 mL koncentratu do 480 mL roztworu (rozpuszczalnika).

W każdym przypadku stężenie końcowe roztworu do infuzji wynosi 40 mg/L noradrenaliny (co odpowiada 80 mg/L noradrenaliny winianu). Produkt leczniczy można również rozcieńczać do stężeń innych niż 40 mg/L noradrenaliny (patrz punkt 4.2). W przypadku rozcieńczenia do innego stężenia niż 40 mg/L noradrenaliny, przed rozpoczęciem leczenia należy dokładnie przeliczyć szybkość infuzji.

Można stosować wyłącznie klarowne, bezbarwne roztwory bez cząstek stałych. Dane dotyczące stabilności rozcieńczonego roztworu, patrz punkt 6.3.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
Dolní Měcholupy

102 37 Praga 10  
Republika Czeska

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr:

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**