

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Noradrenalin Kalceks, 1 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy 1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera noradrenaliny winian w ilości odpowiadającej 1 mg noradrenaliny.

Każda ampułka zawierająca 2 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera noradrenaliny winian w ilości odpowiadającej 2 mg noradrenaliny.

Każda ampułka zawierająca 4 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera noradrenaliny winian w ilości odpowiadającej 4 mg noradrenaliny.

Każda ampułka zawierająca 5 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera noradrenaliny winian w ilości odpowiadającej 5 mg noradrenaliny.

Każda ampułka zawierająca 8 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera noradrenaliny winian w ilości odpowiadającej 8 mg noradrenaliny.

Każda ampułka zawierająca 10 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera noradrenaliny winian w ilości odpowiadającej 10 mg noradrenaliny.

Po odpowiednim rozcieńczeniu każdy ml zawiera noradrenaliny winian w ilości odpowiadającej 40 mikrogramom noradrenaliny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

8 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 26,4 mg (lub 1,12 mmol) sodu.

10 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 33 mg (lub 1,40 mmol) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat).

Przezroczysty, bezbarwny lub żółtawy roztwór, praktycznie wolny od widocznych cząstek.

Wartość pH roztworu wynosi od 3,0 do 4,0.

Osmolalność wynosi 260-310 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Noradrenalin Kalceks, 1 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 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

Należy dodać 2 ml produktu Noradrenalin Kalceks do 48 ml roztworu glukozy 50 mg/ml (5%) (lub innych roztworów do rozcieńczenia wymienionych w punkcie 6.6) i podać za pomocą pompy strzykawkowej. Końcowe stężenie roztworu do infuzji wynosi 80 mg/litr noradrenaliny winianu, co odpowiada 40 mg/litr noradrenaliny. W przypadku zastosowania innych rozcieńczeń należy dokonać dokładnych przeliczeń przed rozpoczęciem leczenia.

Początkowa szybkość infuzji

Początkowa szybkość infuzji powinna wynosić od 10 ml/godzinę do 20 ml/godzinę (0,16 ml/min do 0,32 ml/min). Taka szybkość jest równoważna z 0,8 mg/godzinę do 1,6 mg/godzinę noradrenaliny winianu (lub 0,4 mg/godzinę do 0,8 mg/godzinę noradrenaliny).

Dostosowanie dawki

Po zabezpieczeniu dostępu dożylnego dla noradrenaliny, należy stopniowo zwiększać dawkę, biorąc pod uwagę obserwowane działanie zwiększające ciśnienie tętnicze. Istnieje duża indywidualna zmienność dawki wymaganej do osiągnięcia i utrzymania prawidłowego ciśnienia tętniczego. Celem powinno być osiągnięcie niskiego prawidłowego ciśnienia skurczowego (100-120 mm Hg) lub odpowiedniego średniego ciśnienia tętniczego (wyższego niż 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/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
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

Czas trwania leczenia i monitorowania stanu pacjenta

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. Noradrenalina powinna być podawana wyłącznie przez wykwalifikowanych pracowników ochrony zdrowia, którzy mają doświadczenie w jej stosowaniu i dysponują odpowiednimi urządzeniami do monitorowania stanu pacjenta.

Zakończenie leczenia

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

Zaburzenia czynności wątroby i (lub) nerek

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Na ogół dobór dawki u osób w podeszłym wieku należy prowadzić 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 w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Droga podania

Podanie dożylnie po rozcieńczeniu.

Noradrenalin Kalceks należy podawać w postaci rozcieńczonego roztworu przez centralny cewnik żylny. Infuzja powinna odbywać się z kontrolowaną szybkością z zastosowaniem pompy strzykawkowej, pompy infuzyjnej lub licznika kropli.

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

4.3 Przeciwwskazania

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

Niedociśnienie tętnicze spowodowane zmniejszeniem objętości krwi (hipowolemia).

Nie stosować z anestetykami, takimi jak – cyklopropan i halotan. Interakcje - patrz punkt 4.5.

Stosowanie amin presyjnych podczas znieczulenia cyklopropanem lub halotanem może powodować ciężkie zaburzenia rytmu serca. Ze względu na możliwość zwiększenia ryzyka migotania komór, noradrenalinę należy stosować ostrożnie u pacjentów otrzymujących powyższe leki lub inne substancje zwiększające wrażliwość mięśnia sercowego oraz u pacjentów ze znacznego stopnia hipoksją lub hiperkapnią.

U osób w podeszłym wieku i pacjentów z chorobami okluzyjnymi należy unikać podawania do żył kończyn dolnych, z powodu możliwego skurczu naczyń (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie stosować bez uprzedniego rozcieńczenia.

Noradrenaliny nie należy podawać pacjentom 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 skurcz naczyń 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; jeśli jednak wskazane w celu zwiększenia objętości krwi jest przetoczenie krwi pełnej lub osocza, należy je podać oddzielnie (np. w przypadku przetaczania jednocześnie z lekiem, należy zastosować przyrząd z rozgałęźnikiem typu Y i osobne pojemniki).

Długotrwałe podawanie jakiegokolwiek silnego leku obkurczającego naczynia krwionośne może prowadzić do zmniejszenia objętości osocza - należy je stale wyrównywać, odpowiednio uzupełniając płyny i elektrolity. Konsekwencją niewyrównania objętości osocza może być nawrót niedociśnienia 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 podawania 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. Noradrenalina zalecana jest dla pacjentów ze wstrząsem kardiogennym i opornym niedociśnieniem tętniczym, w szczególności tych bez podwyższonego ogólnoustrojowego oporu naczyniowego.

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

Zaburzenia rytmu serca mogą wystąpić, gdy noradrenalina jest stosowana w skojarzeniu z produktami zwiększającymi wrażliwość mięśnia sercowego - mogą one być bardziej prawdopodobne u pacjentów z niedotlenieniem lub hiperkapią.

Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z zakrzepicą naczyń wieńcowych, krezkowych lub obwodowych, ponieważ noradrenalina może zwiększać niedokrwienie i rozszerzyć obszar martwicy niedokrwiennej, chyba że w ocenie lekarza prowadzącego, podanie noradrenaliny jest konieczne do uratowania życia pacjenta. Podobną ostrożność należy zachować u pacjentów z niedociśnieniem tętniczym po zawale mięśnia sercowego oraz u pacjentów z dławicą piersiową,

szczególnie z dławicą Prinzmetala, z cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym lub nadczynnością tarczycy (patrz punkt 4.8).

Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z niewydolnością wątroby, ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, chorobami niedokrwieniami 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 gwałtownym bólem głowy, światłowstrętem, przeszywającym bólem zamostkowym, błądnością, 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).

Osoby w podeszłym wieku mogą być szczególnie wrażliwe na działanie noradrenaliny ze względu na częstsze występowanie zaburzeń czynności wątroby, nerek lub serca oraz z powodu chorób współistniejących i przyjmowania innych leków.

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

Noradrenalina powinna być podawana wyłącznie przez lekarzy mających wiedzę o selektywnych wskazaniach do jej stosowania.

Jeśli jest to wskazane, należy zastosować odpowiednią terapię z użyciem preparatów krwiozastępczych lub podań płynów, wraz z ułożeniem pacjenta w pozycji na wznak, z uniesieniem nóg, przed i (lub) podczas podawania produktu. Aby uniknąć nadciśnienia tętniczego w czasie infuzji noradrenaliny, należy monitorować ciśnienie tętnicze i szybkość 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 lek jest w dalszym ciągu podawany. Należy stale monitorować 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 uniknąć 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 leku 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

Ampułki zawierające 1 ml, 2 ml, 4 ml lub 5 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawierają mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ampułkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Każda ampłka zawierająca 8 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 26,4 mg (1,12 mmol) sodu, co odpowiada 1,32% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Każda ampłka zawierająca 10 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 33 mg (1,40 mmol) sodu, co odpowiada 1,65% zalecanej przez WHO maksymalnej 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.
- Chlorfeniraminę chlorowodorek, tripeleminę chlorowodorek i dezypramina: znacznie zwiększają toksyczność noradrenaliny.
- Leki przeciwhistaminowe, ponieważ niektóre mogą blokować przyjmowanie katecholamin przez tkanki obwodowe i zwiększać toksyczność wstrzykniętej noradrenaliny.

Stosowanie amin presyjnych z cyklopropanem, halotanem, chloroformem, enfluranem lub innymi, halogenowymi środkami znieczulającymi, może powodować ciężkie zaburzenia rytmu serca. Ze względu na możliwość zwiększenia ryzyka migotania komór, noradrenalinę należy ostrożnie stosować u pacjentów otrzymujących powyższe leki lub inne leki zwiększające wrażliwość mięśnia sercowego oraz u pacjentów ze znacznego stopnia hipoksji lub hiperkapnią.

Jednoczesne stosowanie z zachowaniem ostrożności

- Nieselektywne inhibitory monoaminoooksydazy (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, mazindol, 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 produktami leczniczymi, ponieważ mogą one nasilić działanie nasercowe: hormony tarczycy, glikozydy nasercowe, leki przeciwaritmiczne.

Alkaloidy sporyszu (mezylany ergoloidu, ergotamina, dihydroergotamina, ergometryna, metyloergometryna i metysergid) 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: jej 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 więc rozważyć stosunek możliwego zagrożenia dla płodu do potencjalnych korzyści dla matki.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy lek przenika do mleka ludzkiego. Należy zachować ostrożność podczas podawania noradrenaliny kobiecie karmiącej piersią, ponieważ wiele leków przenika do mleka ludzkiego.

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, bezsenność, splątanie, osłabienie, stan psychiatryczny
Zaburzenia układu nerwowego	Przemijający ból głowy, drżenie
Zaburzenia serca	Bradykardia ¹ , 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 ² , w tym zgorzel kończyn, zmniejszenie objętości osocza podczas długotrwałego stosowania, uraz niedokrwienno spowodowany silnym działaniem zwężającym naczynia może powodować uczucie zimna 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 śwędzenie
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zatrzymanie moczu
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Wynacznienie, martwica w miejscu wkłucia

¹ Bradykardia, prawdopodobnie odruchowa na skutek zwiększenia ciśnienia tętniczego

² Niedokrwienie, związane z silnym działaniem zwężającym naczynia krwionośne i hipoksją tkankową

Długotrwałe podawanie wazopresora w celu utrzymania ciśnienia krwi w przypadku braku wymiany 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 częściej mogą wystąpić następujące objawy: nadciśnienie tętnicze, światłowstręt, ból zamostkowy, ból gardła, błądź, intensywne pocenie się i wymioty.

Działanie wazopresyjne (wynikające z działania adrenergicznego na naczynia) można zmniejszyć przez jednoczesne podawanie leku blokującego receptory alfa (mezylan fentolaminy), natomiast podawanie leku blokującego receptory beta (propranololu) może powodować zmniejszenie pobudzającego działania produktu na serce i zwiększenie nadciśnienia (poprzez zmniejszenie rozszerzenia tętniczek), wynikające z pobudzenia receptorów beta-1-adrenergicznych.

Długotrwałe podawanie jakiegokolwiek silnego wazopresora może powodować zmniejszenie objętości osocza, które należy stale korygować za pomocą odpowiedniej terapii zastępczej polegającej na uzupełnianiu wody i elektrolitów. Jeśli objętość osocza nie zostanie skorygowana, po przerwaniu wlewu noradrenaliny może ponownie wystąpić niedociśnienie tętnicze lub ciśnienie krwi może być utrzymane z ryzykiem ciężkiego 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.

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
PL-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.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Przedawkowanie może powodować ból głowy, ciężkie nadcisnienie tętnicze, odruchową bradykardię, znaczne zwiększenie oporu obwodowego i zmniejszenie pojemności minutowej serca. Objawom tym może towarzyszyć bardzo silny ból głowy, krwotok mózgowy, światłowstręt, ból za mostkiem, błądź, 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 stosowane w chorobach serca, leki adrenergiczne i dopaminergiczne, kod ATC: C01CA03

Noradrenalina ma bardzo silne działanie na receptory alfa i bardziej umiarkowane działanie na receptory beta-1. Noradrenalina powoduje zwężenie naczyń krwionośnych, z wyjątkiem naczyń wieńcowych, które pośrednio rozszerza poprzez zwiększenie zużycia tlenu. Powoduje to zwiększenie siły i częstości skurczu mięśnia sercowego (gdy nie jest hamowany przez nerw błędny). Zwiększa się opór obwodowy oraz ciśnienie rozkurczowe i skurczowe.

Działanie na naczynia krwionośne noradrenaliny w zwykle stosowanych dawkach klinicznych, wynika z jednoczesnego pobudzenia receptorów alfa- i beta-adrenergicznych w sercu i układzie naczyniowym. Z wyjątkiem serca, jej działanie wpływa głównie na receptory alfa. Powoduje to zwiększenie siły i (przy braku hamowania nerwu błędnego) częstości skurczu mięśnia sercowego. Zwiększa się opór obwodowy i wzrasta ciśnienie rozkurczowe i skurczowe.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Istnieją dwa stereoizomery noradrenaliny. Produkt Noradrenalin Kalceks, 1 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji zawiera biologicznie aktywny izomer L.

Wchłanianie

- Podskórne: słabe
- Doustnie: noradrenalina jest szybko inaktywowana w przewodzie pokarmowym po podaniu doustnym.
- Po podaniu dożylnym okres półtrwania noradrenaliny w osoczu wynosi około 1 do 2 minut.

Dystrybucja

Noradrenalina jest szybko usuwana z osocza poprzez komórkowy wychwyt zwrotny i metabolizm. Nie przenika łatwo 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 wraz z metylowanymi i deaminowanymi metabolitami w postaci wolnej i sprzężonej.

Dzieci i młodzież

Brak dostępnych danych z badań farmakokinetycznych w populacji dzieci i młodzieży.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek

Kwas solny stężony (do ustalenia pH)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Zgłaszano 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 wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarte

1 ml, 2 ml: 18 miesięcy

4 ml, 5 ml, 8 ml, 10 ml: 2 lata

Okres ważności po otwarciu ampułki

Po otwarciu należy natychmiast przygotować rozcieńczony roztwór.

Okres ważności po rozcieńczeniu

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną produktu przez 48 godzin w temperaturze 25°C i 2–8°C po rozcieńczeniu do 4 mg/litr i 40 mg/litr noradrenaliny w roztworze chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) lub w roztworze glukozy 50 mg/ml (5%) lub chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) z roztworem glukozy

50 mg/ml (5%).

Z mikrobiologicznego punktu widzenia rozcieńczony roztwór należy zużyć natychmiast. Jeśli roztwór nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik i zwykle nie powinien być on dłuższy niż 24 godziny w temperaturze 2–8°C, jeśli rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 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

1 ml, 2 ml, 4 ml, 5 ml, 8 ml lub 10 ml roztworu znajduje się w ampułkach z bezbarwnego szkła typu I, z punktem przełamania. Ampułki są pakowane we wkładkę i umieszczane w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 5 lub 10 ampulek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Tylko do jednorazowego użycia. Należy usunąć niezużyty zawartości ampułki.

Roztwór należy obejrzeć przed użyciem. Nie należy stosować roztworu, jeśli zawiera widoczne cząstki/ciała stałe.

Nie należy używać roztworu do infuzji, jeśli ma brązowy kolor.

Rozcieńczyć przed użyciem za pomocą:

- roztworu glukozy 50 mg/ml (5%) lub
- roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) lub
- chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) z roztworem glukozy 50 mg/ml (5%).

Dodać 2 ml koncentratu do 48 ml roztworu glukozy 50 mg/ml (5%) (lub dowolnego z wyżej wymienionych roztworów do rozcieńczania) w celu podania za pomocą pompy strzykawkowej lub dodać 20 ml koncentratu do 480 ml roztworu glukozy 50 mg/ml (5%) (lub dowolnego z wyżej wymienionych roztworów do rozcieńczania) w celu podania za pomocą licznika kroplówek. W obu przypadkach końcowe stężenie roztworu do infuzji wynosi 40 mg/litr noradrenaliny (co odpowiada 80 mg/litr winianu noradrenaliny). Można również stosować rozcieńczenia noradrenaliny inne niż 40 mg/litr (patrz punkt 4.2). W przypadku stosowania rozcieńczeń innych niż 40 mg/litr noradrenaliny, należy dokładnie przeliczyć szybkość infuzji przed rozpoczęciem leczenia.

Produkt jest kompatybilny z workami infuzyjnymi z polichlorku winylu (PVC), octanu etylowinyłu (EVA) lub polietylenu (PE).

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AS KALCEKS
Krustpils iela 71E
LV-1057 Rīga
Łotwa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 26195

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 stycznia 2021 r.

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

07/2022