

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Noradrenalină Kabi 1 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare 1 ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține noradrenalină (norepinefrină) 1 mg, echivalent cu tartrat de noradrenalină (norepinefrină) 2 mg.

Compoziția pentru fiecare fiolă este prezentată în tabelul de mai jos:

Volumul concentratului	Cantitate de noradrenalină bază	Cantitate de tartrat de noradrenalină
1 ml	1 mg	2 mg
4 ml	4 mg	8 mg
5 ml	5 mg	10 mg
8 ml	8 mg	16 mg
10 ml	10 mg	20 mg

Când este diluat conform recomandărilor, fiecare ml conține noradrenalină bază 40 micrograme, echivalent cu tartrat de noradrenalină 80 micrograme.

Excipient cu efect cunoscut:

Acest medicament conține sodiu 3,4 mg pe ml.

8 ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conțin sodiu 27,2 mg.

10 ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conțin sodiu 34 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Soluție limpede, incoloră până la slab gălbuie, lipsită de particule vizibile.

pH: 3,0 - 4,0.

Osmolaritate: aproximativ 300 mOsm/l.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Noradrenalină Kabi este indicat la adulți, pentru utilizare ca măsură de urgență pentru restabilirea tensiunii arteriale în caz de hipotensiune arterială acută.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

Când este diluat conform recomandărilor de la pct. 6.6, concentrația finală a soluției perfuzabile este de noradrenalină bază 40 mg/litru, echivalent cu tartrat de noradrenalină 80 mg/litru.

Unii medici preferă diluarea până la alte concentrații. Dacă se utilizează alte diluții decât 40 mg/l, trebuie verificat cu atenție calculul vitezei de perfuzare înainte de a iniția tratamentul.

Viteza de perfuzare inițială:

Viteza de perfuzare inițială trebuie să fie cuprinsă între 10 ml/oră și 20 ml/oră (0,16 ml/min până la 0,32 ml/min). Aceasta este echivalentă cu administrarea de noradrenalină bază 0,4 mg/oră până la 0,8 mg/oră (tartrat de noradrenalină 0,8 mg/oră până la 1,6 mg/oră).

Unii medici doresc să înceapă tratamentul cu o viteză de perfuzare inițială mai mică, de 5 ml/oră (0,08 ml/min), echivalent cu noradrenalină bază 0,2 mg/oră (tartrat de noradrenalină 0,4 mg/oră).

Ajustarea dozei:

O dată ce perfuzarea cu noradrenalină a început, doza trebuie ajustată treptat, cu câte 0,05 – 0,1 $\mu\text{g/kg/min}$ noradrenalină bază, în funcție de efectul vasopresor observat. Există o mare variabilitate individuală în ceea ce privește doza necesară pentru a obține și menține tensiunea normală. Scopul trebuie să fie acela de a stabiliza o tensiune sistolică normală scăzută (100 - 120 mm Hg) sau de a obține o tensiune arterială medie adecvată (mai mare de 65 - 80 mm Hg – în funcție de starea pacientului).

Tabel 1 Ajustarea dozei de noradrenalină soluție perfuzabilă

Noradrenalină soluție perfuzabilă 40 mg/litru (40 $\mu\text{g/ml}$) noradrenalină bază			
Greutatea pacientului	Doza de noradrenalină bază ($\mu\text{g/kg/min}$)	Doza de noradrenalină bază (mg/oră)	Viteza de perfuzare (ml/oră)
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

Durata tratamentului și monitorizarea

Tratamentul cu noradrenalină soluție perfuzabilă trebuie continuat până când tensiunea arterială adecvată și irigarea țesuturilor se mențin fără tratament. Pacientul trebuie monitorizat atent pe durata tratamentului cu noradrenalină.

Noradrenalina trebuie administrată doar de către profesioniștii din domeniul sănătății care au experiență în administrarea acestui medicament și au la îndemână facilitățile adecvate pentru monitorizarea pacientului.

Oprirea tratamentului

Perfuzarea noradrenalinei trebuie redusă gradual, evitând oprirea bruscă care poate determina hipotensiune arterială acută.

Insuficiență hepatică/renală

Nu există date cu privire la tratamentul pacienților cu insuficiență hepatică sau renală.

Vârstnici

În general, alegerea dozei pentru pacienții vârstnici trebuie făcută cu prudență, începând cu doze de la limita inferioară a intervalului de dozare, având în vedere frecvența mai mare a cazurilor de funcție hepatică, renală sau cardiacă redusă și, de asemenea, afecțiunile sau alte tratamente concomitente (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării noradrenalinei nu au fost studiate la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Calea de administrare

Pentru administrare intravenoasă, numai după diluare.

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

Perfuzia trebuie să se facă cu viteză controlată, utilizând fie o pompă pentru seringă, fie o pompă de perfuzie sau un dispozitiv de numărare al picăturilor.

Noradrenalină Kabi trebuie administrat sub formă de soluție diluată, printr-un cateter venos central. Dacă nu se utilizează un cateter venos central, atunci când este posibil, perfuzia cu noradrenalină trebuie să administrată într-o venă mare, în special vena antecubitală, pentru a reduce la minimum riscul de necroză ischemică (piele, extermități) (vezi pct. 4.4 „Extravazare”).

Tehnica legării cateterului trebuie evitată pe cât posibil deoarece obstrucționarea fluxului de sânge în apropierea tubulaturii poate cauza stază și creșterea concentrației locale a medicamentului.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Hipotensiune arterială determinată de deficitul de volum sanguin (hipovolemie) (vezi pct. 4.4).
- A nu se utiliza concomitent cu anestezicele ciclopropan sau halotan deoarece pot apărea aritmii cardiace grave, inclusiv fibrilație ventriculară. Pentru interacțiuni, vezi pct. 4.5.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

A nu se utiliza nediluat.

Noradrenalina este contraindicată pacienților cu hipotensiune arterială cauzată de deficit de volum sanguin, cu excepția utilizării ca măsură de urgență pentru menținerea fluxului sanguin la nivelul arterelor coronare și cerebrale până când se poate administra terapie de substituție volemică (vezi pct. 4.3).

Noradrenalina trebuie administrată doar concomitent cu substituentul de volum plasmatic adecvat (vezi pct. 4.8).

Dacă noradrenalina este administrată în mod continuu pentru a menține presiunea sanguină, în absența substituentului de volum plasmatic, pot apărea următoarele: vasoconstricție periferică și viscerală severă, scădere a perfuziei renale și scădere a volumului de urină produs, circulație sanguină sistemică redusă în ciuda tensiunii arteriale „normale”, hipoxie a țesuturilor și acidoză lactică. Substituentul de volum plasmatic poate fi administrat înainte și/sau concomitent cu acest medicament; totuși, dacă este indicată administrarea de sânge integral sau plasmă sanguină pentru a crește volumul sanguin, trebuie să se administreze separat (de exemplu, dacă se administrează concomitent, se utilizează o piesă conectoare în formă de Y și recipiente individuale).

Administrarea prelungită a oricărui vasopresor puternic poate duce la depleția volumului plasmatic, care trebuie corectată încontinuu prin terapie de substituție volemică și electrolitică adecvată. Dacă volumul plasmatic nu este corectat, hipotensiunea arterială poate să reapară la întreruperea administrării de noradrenalină sau tensiunea arterială poate fi menținută cu riscul vasoconstricției periferice și viscerele severe (de exemplu, scăderea perfuziei renale) cu diminuarea circulației sanguine și a irigației țesuturilor, având ca rezultat hipoxie tisulară și acidoză lactică și posibile leziuni ischemice; gangrena extremităților a fost raportată rar.

Când se perfuzează noradrenalină, tensiunea arterială și viteza de perfuzare trebuie verificate frecvent pentru a evita hipertensiunea arterială, care poate fi asociată cu bradicardie, precum și cu cefalee și ischemie periferică, inclusiv rar gangrenă a extremităților. Extravazarea poate cauza necroza țesuturilor locale (vezi secțiunea „Extravazare”, de mai jos).

Se recomandă prudență deosebită la pacienții cu tromboză vasculară coronariană, mezenterică sau periferică, deoarece noradrenalina poate crește ischemia și poate extinde aria de infarct, iar administrarea trebuie făcută doar dacă în opinia medicului curant utilizarea noradrenalinei este necesară ca o măsură de salvare a vieții. Prudență similară trebuie exercitată și la pacienții cu hipotensiune arterială ca urmare a infarctului miocardic și la cei cu angină pectorală, în special pacienții cu angină Prinzmetal, diabet zaharat, hipertensiune arterială și hipertiroidism.

Se recomandă prudență la pacienții cu disfuncții majore ale ventriculului stâng asociate cu hipotensiune arterială acută. Terapia de susținere se va iniția simultan cu evaluarea diagnosticului. Administrarea de noradrenalină trebuie rezervată pacienților cu șoc cardiogen și hipotensiune arterială refractară, în special pentru cei fără rezistență vasculară sistemică crescută.

Dacă apar tulburări de ritm cardiac în timpul tratamentului trebuie să se reducă doza administrată.

Pot apărea aritmii cardiace atunci când noradrenalina este utilizată concomitent cu agenți de sensibilizare cardiacă și pot fi mai frecvente la pacienții cu hipoxie sau hipercarbție.

Utilizarea de amine vasopresoare concomitent cu cloroform, enfluran și alte anestezice halogenate poate cauza aritmii cardiace grave. Din cauza posibilității creșterii riscului de fibrilație ventriculară, noradrenalina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cărora li se administrează aceste medicamente sau orice alt agent de sensibilizare cardiacă, sau la cei care prezintă hipoxie profundă sau hipercarbție (vezi pct. 4.5).

Utilizarea concomitentă cu anestezicele ciclopropan și halotan este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Noradrenalina trebuie utilizată cu maximă precauție la pacienții cărora li se administrează inhibitori de monoaminooxidază (MAO) sau în decurs de 14 zile de la oprirea unei astfel de terapii, precum și la pacienții cărora li se administrează antidepresive triciclice, medicamente serotonergice-adrenergice sau linezolid din cauza hipertensiunii arteriale severe și de lungă durată care poate apărea (vezi pct. 4.5).

Trebuie acordată atenție specială pentru pacienții cu insuficiență hepatică, insuficiență renală severă, afecțiuni cardiace ischemice și presiune intracraniană mărită. Dozele mai mari decât cele recomandate sau dozele uzuale administrate la pacienții hipersensibili (de exemplu, pacienții cu hipertiroidie) pot cauza hipertensiune arterială severă cu cefalee marcată, fotofobie, durere retrosternală puternică,

paloare, transpirații intense și vărsături. Hipertensiunea arterială poate duce, în cele din urmă, la edem pulmonar acut, aritmie sau stop cardiac.

Trebuie acordată atenție pacienților cu diabet zaharat, deoarece noradrenalina crește valoarea glicemiei (pe baza acțiunii glicogenolitice la nivel hepatic și a inhibării eliberării de insulină din pancreas).

În mod special, pacienții vârstnici pot fi sensibili la efectele noradrenalinei din cauza frecvenței mai mari a disfuncției hepatice, renale sau cardiace și a afecțiunilor sau a altor terapii medicamentoase concomitente.

Nu este recomandată utilizarea noradrenalinei la copii și adolescenți (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Noradrenalina trebuie utilizată numai de către medicii care sunt familiarizați cu indicațiile selective ale utilizării acesteia.

Acolo unde este indicat, terapia adecvată de substituție a volumului plasmatic sau a fluidelor concomitent cu așezarea pacientului în poziție supină, cu membrele inferioare ridicate, trebuie instituită și menținută înainte și/sau în timpul administrării acestui medicament. Când se perfuzează noradrenalina, tensiune arterială și viteza de perfuzare trebuie verificate frecvent pentru a evita apariția hipertensiunii arteriale. Ca urmare, este de dorit să se înregistreze tensiunea arterială la interval de două minute de la momentul inițierii administrării și până la obținerea tensiunii arteriale dorite și apoi la interval de cinci minute, dacă administrarea este continuată. Viteza de perfuzare trebuie verificată constant, iar pacientul nu trebuie lăsat nesupravegheat în timpul în care i se administrează noradrenalina. Hipertensiunea arterială poate provoca, în cele din urmă, edem pulmonar acut, aritmie sau stop cardiac.

Perfuzarea de noradrenalina trebuie oprită gradual, deoarece întreruperea bruscă poate duce la prăbușirea marcată a tensiunii arteriale.

Efectul vasopresor (rezultat din acțiunea adrenergică asupra vaselor de sânge) poate fi redus prin administrarea concomitentă a unui medicament alfa-blocant, în timp ce administrarea unui medicament beta-blocant poate duce la scăderea efectului stimulant al medicamentului la nivel cardiac și la o creștere a efectului hipertensiv (prin reducerea dilatării arteriolelor), rezultată din stimularea beta-1 adrenergică.

Extravazare

Locul de administrare al perfuziei trebuie verificat frecvent pentru a observa dacă apare extravazarea. Trebuie exercitată prudență pentru a evita extravazarea tartratului de noradrenalina în țesuturi, deoarece poate apărea necroza locală din cauza efectului vasoconstrictor al medicamentului. Albirea tegumentului pe traseul venei unde se administrează perfuzia, câteodată fără extravazare evidentă, a fost atribuită constrictiei *vasa vasorum* cu creșterea permeabilității peretelui venos, care permite unele scurgeri. În situații rare, aceasta poate progresa către stagnarea circulației superficiale, în special în timpul perfuziilor administrate la nivelul venelor membrilor inferioare la pacienți vârstnici sau la cei cu afecțiuni vasculare obliterante. Dacă apare albirea, trebuie luat în considerare schimbarea locului de perfuzare la intervale care permit ca efectele de vasoconstricție locală să dispară.

Este mai probabil să apară afecțiuni vasculare ocluzive (de exemplu, ateroscleroză, arterioscleroză, endarterită diabetică, boală Buerger) la nivelul membrilor inferioare decât la nivelul membrilor superioare; prin urmare, la pacienții vârstnici sau la cei cu astfel de afecțiuni trebuie evitată administrarea noradrenalinei la nivelul venelor membrilor inferioare.

IMPORTANT – Antidot pentru ischemia indusă de extravazare:

Pentru a preveni stagnarea și necroza în zonele în care s-a produs extravazare, zona respectivă trebuie infiltrată cât mai curând posibil cu 10 ml până la 15 ml soluție salină conținând 5 mg până la 10 mg fentolamină, o substanță cu efect blocant adrenergic. Trebuie utilizată o seringă cu ac subțire pentru a infiltra soluția din loc în loc, în toată zona afectată, care este ușor de identificat datorită aspectului rece, palid și rigid. Blocarea adrenergică cu fentolamină provoacă modificări hiperemice locale, imediate și vizibile, dacă zona este infiltrată în decurs de 12 ore. Fentolamina trebuie administrată cât mai curând posibil după observarea extravazării, iar perfuzia trebuie oprită.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu 3,4 mg pe ml, echivalent cu 0,17% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrare concomitentă contraindicată:

- Anestezice volatile halogenate: aritmie ventriculară severă (creștere a excitabilității cardiace) (vezi pct. 4.3 și 4.4).
- Antidepresive imipraminice: hipertensiune arterială paroxistică cu posibilitate de aritmie (inhibarea intrării de simpatomimetice în fibrele simpatice).
- Antidepresive serotoninergice-adrenergice: hipertensiune arterială paroxistică cu posibilitate de aritmie (inhibarea intrării de simpatomimetice în fibrele simpatice).
- Glicozide digitale.
- Levodopa.
- Clorhidrat de clorfeniramină, clorhidrat de tripelenamină și desipramină: creștere semnificativă a toxicității noradrenalinei.
- Antihistaminice, deoarece unele pot bloca aportul de catecolamine către țesuturile periferice și cresc toxicitatea noradrenalinei injectate.

Administrare concomitentă care necesită precauție în utilizare și supraveghere medicală atentă (vezi pct. 4.4):

- Inhibitori neselectivi de monoaminoxidază (MAO): creștere a acțiunii presoare a simpatomimetice, care este de obicei moderată.
- Inhibitori selectivi MAO-A: prin extrapolare cu inhibitorii neselectivi de MAO, risc de creștere a acțiunii presoare.
- Linezolid: prin extrapolare cu inhibitori neselectivi MAO, risc de creștere a acțiunii presoare.

Efectele noradrenalinei pot fi potențate de utilizarea concomitentă cu guanetidină, guanadrel, rezerpină, metildopa sau antidepresive triciclice, amfetamină, doxapram, mazindol, alcaloizi din Rauwolfia.

Este necesară prudență atunci când se utilizează noradrenalină concomitent cu alfa-blocante sau beta-blocante deoarece poate apărea hipertensiune arterială severă.

Este necesară prudență atunci când se utilizează noradrenalină concomitent cu următoarele medicamente: hormoni tiroidieni, glicozide cardiace, antiaritmice, deoarece efectele cardiace pot fi intensificate.

Alcaloizii de ergot (mesilați ergoloizi, ergotamină, dihidroergotamină, ergometrină, metilergometrină și metisergidă) sau oxitocina pot potența efectele vasopresoare și vasoconstrictoare.

Administrarea concomitentă de propofol și noradrenalină poate duce la apariția sindromului perfuziei cu propofol (SPPR).

Desmopresină sau vasopresină: efectul lor antidiuretic este diminuat.

Litiul scade efectul noradrenalinei.

Soluțiile perfuzabile de noradrenalină nu trebuie amestecate cu alte medicamente (cu excepția celor menționate la pct. 6.6).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Noradrenalină poate afecta perfuzia placentară și poate induce bradicardie fetală. De asemenea, poate

exercita un efect contractil asupra uterului gravid și poate duce la asfixiere fetală în ultimul trimestru de sarcină. Prin urmare, aceste riscuri posibile asupra fătului trebuie evaluate în raport cu beneficiile potențiale pentru mamă.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă acest medicament se excretă în laptele matern. În general, nu se recomandă alăptarea în timpul administrării noradrenalinei ca tratament de urgență pentru hipotensiunea arterială acută.

Fertilitatea

Nu s-au realizat studii care să colecteze date despre fertilitate pentru noradrenalină.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu sunt disponibile date. Prin urmare, se recomandă ca pacientul să nu conducă vehicule sau să folosească utilaje.

4.8 Reacții adverse

În tabelul 2 sunt prezentate reacțiile adverse care au fost raportate în urma tratamentului cu noradrenalină. Aceste date au fost colectate în principal din raportările spontane, iar frecvența reacțiilor adverse enumerate este „cu frecvență necunoscută” (care nu poate fi estimată din datele disponibile) din cauza problemelor în calcularea frecvențelor raportate în cazurile spontane. Reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a frecvenței, în cadrul fiecărei clase pe aparate, sisteme și organe (ASO).

Tabel 2 Reacții adverse asociate administrării de noradrenalină în cazurile raportate spontan

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse
Tulburări psihice	Anxietate, insomnie, confuzie, slăbiciune, stare psihotică
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee tranzitorie, tremor
Tulburări oculare	Glaucom acut (foarte frecvent la pacienții cu predispoziție anatomică la închiderea unghiului iridocornean)
Tulburări cardiace	Bradycardie ¹ , aritmie (vezi pct. 4.4), modificări ale electrocardiogramei, tahicardie, șoc cardiogen, stres cardiomiopatic, palpitații, creștere a contractilității mușchiului cardiac rezultată din efectul beta-adrenergic asupra inimii (inotrop și cronotrop), insuficiență cardiacă acută
Tulburări vasculare	Hipertensiune arterială (vezi pct. 4.4), ischemie periferică ² inclusiv gangrenă a extremităților, depleție volemică plasmatică în caz de utilizare prelungită
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee, insuficiență respiratorie sau dificultate la respirație
Tulburări gastro-intestinale	Greață, vărsături
Tulburări ale pielii și ale țesutului subcutanat	Paloare, cicatrizare a pielii, culoare albăstruie a pielii, bufeuri sau înroșire a pielii, erupții cutanate tranzitorii, urticarie sau prurit
Tulburări renale și ale tractului urinar	Retenția urinară
Tulburări generale și la locul de administrare	Extravazare, necroză la locul de administrare

¹ Bradycardie, probabil ca rezultat reflex al creșterii tensiunii arteriale

² Ischemie, din cauza acțiunii vasoconstrictoare puternice și a hipoxiei tisulare

Poate apărea hipertensiunea arterială, care poate fi asociată cu bradicardie, precum și cu cefalee și ischemie periferică, inclusiv gangrenă a extremităților.

Administrarea continuă de vasopresoare pentru menținerea tensiunii arteriale, în absența substituenților de volum sanguin, poate determina apariția următoarelor simptome (vezi pct. 4.4):

- vasoconstricție periferică și viscerală severă;
- scădere a fluxului sanguin renal;
- scădere a producerii de urină;
- hipoxie;
- creștere a valorii de lactat seric.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a

Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478-RO

Tel: +4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

Supradozajul poate produce hipertensiune arterială severă, bradicardie reflexă, creștere marcată a rezistenței periferice și scădere a debitului cardiac. Acestea pot fi însoțite de cefalee marcată, hemoragie cerebrală, fotofobie, durere retrosternală, paloare, febră, transpirații intense, edem pulmonar și vărsături.

Tratament

În caz de supradozaj accidental, dovedit prin creșterea excesivă a tensiunii arteriale, se întrerupe administrarea medicamentului până la stabilizarea stării clinice a pacientului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: terapie cardiacă, agenți adrenergici și dopaminergici, codul ATC: C01CA03.

Mecanism de acțiune

Efectele vasculare ale noradrenalinei administrată în doze uzuale apar prin stimularea simultană a receptorilor alfa și beta-adrenergici de la nivelul cordului și sistemului vascular. Cu excepția cordului, acțiunea noradrenalinei este predominant asupra receptorilor alfa.

Efecte farmacodinamice

Noradrenalina determină o creștere a forței (și în absența inhibării vagale) și vitezei de contracție a miocardului. Rezistența periferică crește și tensiunea arterială diastolică și sistolică sunt crescute.

Eficacitate și siguranță clinică

Creșterea tensiunii arteriale poate cauza o scădere reflexă a ritmului cardiac.

Vasoconstricția poate avea ca rezultat scăderea fluxului sanguin de la nivelul rinichilor, ficatului, pielii

și mușchilor netezi. Vasoconstricția locală poate determina hemostază și/sau necroză.

Efectul asupra tensiunii arteriale dispare după 1-2 minute de la oprirea perfuziei.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Există doi stereoizomeri ai noradrenalinei, izomerul L biologic activ fiind cel prezent în Noradrenalină Kabi 1 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Absorbție

- Administrare subcutanată: redusă.
- Administrare orală: noradrenalina este inactivată rapid în tractul gastro-intestinal după administrarea orală.
- După administrarea intravenoasă, noradrenalina are un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 1 până la 2 minute.

Distribuție

- Noradrenalina este eliminată rapid din plasmă printr-o combinație de recaptare și metabolizare la nivel celular. Nu traversează ușor bariera hemato-encefalică.

Metabolizare

- Metilare sub acțiunea catecol-o-metiltransferazei.
- Dezaminare sub acțiunea monoaminoxidazei (MAO).
- Metabolitul final din ambele procese este acidul 4-hidroxi-3-metoximandelic.
- Metaboliții intermediari includ normetanefrina și acidul 3,4-dihydroximandelic.

Eliminare

Noradrenalina este eliminată prin urină, în principal sub formă de glucuronoconjugați sau sulfoconjugați ai metaboliților. Până la 16% din doza administrată intravenos este excretată nemodificată în urină sub formă de metaboliți metilați și dezaminați, în forme libere și conjugate.

Copii și adolescenți

Nu s-au efectuat studii farmacocinetice la aceste grupe de vârstă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Majoritatea reacțiilor adverse atribuite simpatomimeticelor rezultă din stimularea excesivă a sistemului nervos simpatic prin diferiți receptori adrenergici.

Noradrenalina poate afecta perfuzia placentară și poate induce bradicardie fetală. De asemenea, poate exercita un efect contractil asupra uterului gravid și poate duce la asfixiere fetală în ultimul trimestru de sarcină.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu
Hidroxiid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Noradrenalină Kabi nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

S-a raportat că soluțiile perfuzabile care conțin tartrat de noradrenalină sunt incompatibile cu următoarele substanțe: săruri de fier, agenți alcalini și oxidativi, barbiturice, clorfeniramină, clorotiazidă, nitrofurantoină, novobiocină, fenitoină, bicarbonat de sodiu, iodură de sodiu, streptomycină, sulfadiazină, sulfafurazol.

6.3 Perioada de valabilitate

18 luni

Perioada de valabilitate după deschiderea fiolei:

Medicamentul trebuie utilizat imediat după deschiderea fiolei.

Perioada de valabilitate după diluare:

Stabilitatea fizico-chimică în utilizare a fost demonstrată pentru 24 de ore la 25°C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, responsabilitatea privind durata și condițiile de păstrare înainte de utilizare revine utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 de ore la 2-8°C, excluzând cazul când diluarea au avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra fiola în cutie pentru a fi protejată de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Fiole din sticlă incoloră, tip I, conținând:

1 ml concentrat (în mărimi de ambalaj a câte 5, 10 sau 50 fiole);

4 ml, 5 ml, 8 ml și 10 ml concentrat (fiecare în mărimi de ambalaj a câte 5 sau 10 fiole).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Pentru o singură administrare.

Soluția trebuie inspectată vizual înainte de utilizare. Soluția nu trebuie utilizată dacă apare o culoare maro sau prezintă particule vizibile.

Instrucțiuni pentru diluare:

Fie se adaugă 2 ml de concentrat la 48 ml de solvent pentru administrarea prin pompă pentru seringă, fie se adaugă 20 ml de concentrat la 480 ml de solvent pentru administrarea cu ajutorul unui dispozitiv de numărare al picăturilor. În ambele cazuri, concentrația finală a soluției perfuzabile este de noradrenalină bază 40 mg/litru (echivalent cu tartrat de noradrenalină 80 mg/litru). Se pot utiliza și alte diluții decât cea de noradrenalină bază 40 mg/litru (vezi pct. 4.2). Dacă se utilizează alte diluții decât cea de noradrenalină bază 40 mg/litru, se va verifica calculul vitezei de perfuzare înainte de a începe tratamentul.

Se pot folosi următorii solvenți:

- soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9% m/v) cu glucoză 50 mg/ml (5% m/v);
- soluție perfuzabilă glucoză 50 mg/ml (5% m/v);
- soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9% m/v).

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

FRESENIUS KABI ROMANIA SRL
Strada Henri Coandă, Nr. 2,
Oraș Ghimbav, Județ Brașov,
România

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13889/2021/01-11

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRII SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: mai 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2021