

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Noradrenalină SUN 0,5 mg/ml soluție perfuzabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de soluție conține tartrat de noradrenalină 1,0 mg, echivalent cu noradrenalină 0,5 mg. Fiecare seringă preumplută de 50 ml conține tartrat de noradrenalină 50 mg, echivalent cu noradrenalină 25 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare seringă preumplută de 50 ml conține sodiu 180 mg (7,82 mmol). Fiecare ml conține sodiu 3,6 mg (0,16 mmol).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție perfuzabilă în seringă preumplută

Soluție sterilă limpede și incoloră până la galben pal, fără particule vizibile, ambalată în seringă preumplută a 50 ml.

pH-ul soluției este de 3,0 - 4,0, iar osmolalitatea este de 270 - 330 mOsmol/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul urgențelor hipotensive la pacienții cu șoc.

Noradrenalina este indicată la adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

Concentrația de Noradrenalină SUN 0,5 mg/ml soluție perfuzabilă în seringă preumplută este de noradrenalină bază 500 mg/l (echivalent cu tartrat de noradrenalină 1000 mg/litru).

Doza inițială de noradrenalină bază este, în general, cuprinsă între 0,05 și 0,15 micrograme/kg/min.

Ajustarea dozei

Odată ce perfuzarea cu noradrenalină a fost inițiată doza trebuie ajustată treptat cu câte 0,05-0,1 μg/kg/minut noradrenalină bază, în funcție de efectul vasopresor observat. Există o variabilitate mare de la o persoană la alta cu privire la doza necesară pentru a obține și a menține tensiunea arterială normală. Ținta trebuie să fie de a stabiliza o tensiune arterială sistolică normală scăzută (100 - 120 mmHg) sau de a obține o tensiune arterială medie adecvată (mai mare de 65 - 80 mmHg – în funcție de starea clinică a pacientului).

Noradrenalină soluție perfuzabilă 500 mg/litru (500 μg/ml) bază de noradrenalină					
Greutatea pacientului	Doze (μg/kg/minut) noradrenalină bază	Doze (μg/kg/minut) tartrat de noradrenalină	Doze (mg/oră) noradrenalină bază	Doze (mg/oră) tartrat de noradrenalină	Viteza de perfuzare (ml/oră)
50 kg	0,05	0,1	0,15	0,3	0,3
	0,1	0,2	0,3	0,6	0,6
	0,25	0,5	0,75	1,5	1,5
	0,5	1	1,5	3	3,0
	1	2	3	6	6,0
60 kg	0,05	0,1	0,18	0,36	0,36
	0,1	0,2	0,36	0,72	0,72
	0,25	0,5	0,9	1,8	1,8
	0,5	1	1,8	3,6	3,6
	1	2	3,6	7,2	7,2
70 kg	0,05	0,1	0,21	0,42	0,42
	0,1	0,2	0,42	0,84	0,84
	0,25	0,5	1,05	2,1	2,1
	0,5	1	2,1	4,2	4,2
	1	2	4,2	8,4	8,4
80 kg	0,05	0,1	0,24	0,48	0,48
	0,1	0,2	0,48	0,96	0,96
	0,25	0,5	1,2	2,4	2,4
	0,5	1	2,4	4,8	4,8
	1	2	4,8	9,6	9,6
90 kg	0,05	0,1	0,27	0,54	0,54
	0,1	0,2	0,54	1,08	1,08
	0,25	0,5	1,35	2,7	2,7
	0,5	1	2,7	5,4	5,4
	1	2	5,4	10,8	10,8

Insuficiență renală sau hepatică

Nu există experiență privind tratamentul pacienților cu insuficiență renală sau hepatică (vezi pct. 4.4).

Vârstnici

Vârstnicii sunt foarte susceptibili la efectele simpatomimeticelor. Prin urmare, trebuie manifestată prudență atunci când noradrenalină este administrată la vârstnici (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea noradrenalinei la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Durata tratamentului și monitorizarea

Perfuzarea cu noradrenalină trebuie continuată atât timp cât este indicat tratamentul de susținere cu medicamentul vasopresor. Pacientul trebuie atent monitorizat în timpul tratamentului. Tensiunea arterială trebuie strict monitorizată în timpul tratamentului.

Retragerea terapiei

Perfuzarea cu noradrenalină trebuie redusă treptat, deoarece întreruperea bruscă poate duce la hipotensiune arterială acută.

Calea de administrare

Pentru administrare intravenoasă.

Mod de administrare

Noradrenalină SUN 0,5 mg/ml soluție perfuzabilă în seringă preumplută este deja diluată și gata de utilizare. Trebuie administrată fără diluare prealabilă. Trebuie administrată printr-o pompă pentru seringă, adecvată eliberării cu precizie și în mod constant a unui volum minim specificat, cu o viteză de perfuzie controlată strict, conform recomandărilor de ajustare treptată a dozei specificate în tabelul de mai sus. Când programați pompa pentru perfuzare, trebuie selectat „BD Plastipak®” ca setare a seringii.

4.3 Contraindicații

- administrare prin canulă periferică și/sau venă periferică
- hipersensibilitate la noradrenalină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Atenționare

Noradrenalina este contraindicată la pacienții cu hipotensiune arterială, la care colapsul circulator este asociat cu hipovolemie, cu excepția cazului în care se utilizează ca măsură de urgență pentru a menține fluxul sanguin la nivelul arterelor coronare și cerebrale până când poate fi instituită terapia de repleție volemică.

Noradrenalina soluție este indicată pentru perfuzare numai printr-un cateter venos central. În acest mod, riscul de extravazare și necroză tisulară ulterioară este foarte limitat. Locul perfuziei trebuie verificat frecvent. Cu toate acestea, dacă are loc extravazarea, perfuzarea trebuie oprită imediat, iar zona trebuie injectată prompt cu fentolamină, cu monitorizare strictă pentru a observa apariția ameliorării și reevaluare pentru tratament ulterior, în vederea reducerii efectului ischemic.

Precauții pentru utilizare

În general, se recomandă evaluarea atentă în următoarele cazuri de hipotensiune arterială și hipoperfuzie, în care poate fi necesară reducerea dozei de noradrenalină:

- disfuncție majoră a ventriculului stâng asociată cu hipotensiune arterială acută. Terapia de susținere trebuie începută simultan cu evaluarea diagnosticului. Administrarea noradrenalinei trebuie rezervată pacienților cu șoc cardiogen și hipotensiune arterială refractară, în special celor fără rezistență vasculară sistemică crescută.
- pacienți cu hipotensiune arterială diagnosticați cu tromboză vasculară coronariană, mezenterică sau periferică, infarct miocardic sau angină Prinzmetal. Se recomandă prudență suplimentară deoarece noradrenalina poate crește ischemia asociată și poate extinde aria de infarct.
- apariția tulburărilor de ritm cardiac în timpul terapiei cu noradrenalină.

Administrarea prelungită a oricărui vasopresor puternic poate avea ca rezultat depleția volumului plasmatic, care trebuie corectată în mod continuu prin terapie adecvată de repleție volemică și electrolică. Dacă volumul plasmatic nu este corectat, hipotensiunea arterială poate să reapară atunci când perfuzia cu noradrenalină este întreruptă sau tensiunea arterială poate fi menținută cu riscul vasoconstricției severe periferice și viscerale, cu scăderea fluxului sanguin.

Feocromocitom

Noradrenalina trebuie administrată cu precauție la pacienții cu feocromocitom, deoarece poate crește riscul efectelor noradrenalinei la nivel cardiac.

Glaucom cu unghi închis

Noradrenalina trebuie administrată cu precauție la pacienții cu glaucom cu unghi închis.

Hiperplazie de prostată

Noradrenalina trebuie administrată cu precauție la pacienții cu hiperplazie de prostată. Acești pacienți prezintă un risc crescut de retenție urinară.

Insuficiență renală și insuficiență hepatică

Nu există experiență în tratamentul pacienților cu insuficiență renală sau hepatică. Deoarece fluxul sanguin în organe precum ficatul și rinichii poate scădea, se recomandă prudență atunci când se utilizează simpatomimetice la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală.

Hipertiroidie sau diabet zaharat

Se impune prudență la pacienții cu hipertiroidie sau diabet zaharat.

Dacă este necesară administrarea de noradrenalină concomitent cu sânge integral sau plasmă, cea din urmă trebuie administrată printr-o linie de perfuzare separată.

Acest medicament conține 7,82 mmol (sau 180 mg) sodiu pe seringă preumplută, echivalent cu 9% 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

Asocieri nerecomandate

- anestezice volatile halogenate: aritmie ventriculară severă (creșterea excitabilității cardiace).
- antidepressive imipraminice: hipertensiune arterială paroxistică cu posibilitate de aritmie (inhibarea intrării simpatomimeticilor în fibrele simpatice).
- antidepressive serotoninergice-adrenergice: hipertensiune arterială paroxistică cu posibilitate de aritmie (inhibarea intrării simpatomimeticilor în fibrele simpatice).

Asocieri care necesită precauții de utilizare

- inhibitori non-selectivi ai MAO: creșterea acțiunii presoare simpatomimetice, care este de obicei moderată. Trebuie utilizați numai sub supraveghere medicală atentă.
- inhibitori selectivi ai MAO-A, linezolid și albastru de metilen: prin extrapolare de la inhibitorii non-selectivi ai MAO, risc de creștere a acțiunii presoare. Trebuie utilizați numai sub supraveghere medicală atentă.

Efectul vasopresor (rezultat din acțiunea adrenergică asupra vaselor) poate fi redus prin administrarea concomitentă a unui medicament cu efect α -blocant (mesilat de fentolamină), în timp ce administrarea unui agent β -blocant (propranolol) poate duce la reducerea efectului stimulator al medicamentului asupra inimii și o creștere a efectului hipertensor (prin reducerea dilatației arteriolelor), rezultată din stimularea β_1 adrenergică.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea noradrenalinei la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Nu sunt suficiente studii efectuate la animale pentru evidențierea efectelor toxice asupra funcției de reproducere.

Noradrenalina poate afecta perfuzia placentară și poate induce bradicardie fetală. De asemenea, poate manifesta un efect contractil asupra uterului femeii gravide și poate duce la asfixie fetală în sarcina avansată.

Noradrenalină SUN nu este recomandat în timpul sarcinii decât dacă starea clinică a femeii impune tratament cu noradrenalină.

Alăptarea

Nu sunt disponibile informații privind utilizarea noradrenalinei în timpul alăptării. Cu toate acestea, noradrenalina nu este absorbită pe cale orală, iar expunerea în lapte nu se așteaptă să determine efecte asupra sugarului. Noradrenalină SUN poate fi utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu există date privind efectul noradrenalinei asupra fertilității.

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

Nu sunt relevante.

4.8 Reacții adverse

Tulburări psihice

- anxietate

Tulburări ale sistemului nervos

- cefalee, tremor

Tulburări oculare

- glaucom acut (foarte frecvent la pacienții cu predispoziție anatomică la închiderea unghiului iridocornean)

Tulburări cardiace

- tahicardie, bradicardie (probabil ca rezultat reflex al creșterii tensiunii arteriale), aritmii, palpitații, creșterea contractilității mușchiului cardiac rezultată din efectul β adrenergic la nivel cardiac (inotrop și cronotrop), insuficiență cardiacă acută, cardiomiopatie de stres

Tulburări vasculare

- hipertensiune arterială și hipoxie tisulară; leziuni ischemice asociate acțiunii vasoconstrictoare puternice (poate duce la răcirea și paloarea membrelor și feței)

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

- insuficiență sau dificultate la respirație, dispnee

Tulburări gastro-intestinale

- vărsături

Tulburări renale și ale căilor urinare

- retenție urinară

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

- local: posibilitatea de iritație și necroză la locul injectării

Administrarea continuă de vasopresoare pentru a menține tensiunea arterială în absența înlocuitorului de volum sanguin poate cauza următoarele simptome

- vasoconstricție periferică și viscerală severă
- scăderea fluxului sanguin renal
- scăderea producerii de urină
- hipoxie
- creșterea valorii serice de lactat.

În caz de hipersensibilitate sau supradozaj, următoarele efecte pot să apară mai frecvent: hipertensiune arterială, fotofobie, durere retrosternală, durere faringiană, paloare, transpirație crescută și vărsături.

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 la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro.
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj, pot fi observate următoarele: vasoconstricție cutanată, escare de decubit, colaps circulator și hipertensiune arterială.

În cazul reacțiilor adverse asociate dozajului excesiv, se recomandă scăderea dozei dacă este posibil.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente adrenergice și dopaminergice; codul ATC: C01CA03.

Noradrenalina determină o acțiune puternică asupra receptorilor alfa din vasele sanguine.

Noradrenalina are, de asemenea, un efect asupra receptorilor beta-1 de la nivelul cordului, exercitând un efect inotrop pozitiv și cronotrop inițial pozitiv. Creșterea tensiunii arteriale poate cauza o reducere reflexă a frecvenței cardiace. Vasoconstricția poate avea ca rezultat scăderea aportului sanguin către rinichi, ficat, piele și mușchii netezi. Constricția locală a vaselor poate cauza hemostază și/sau necroză. Efectul vasopresor dispare după 1 - 2 minute de la finalizarea perfuziei. Poate să apară dezvoltarea toleranței la efectele noradrenalinei.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Există doi stereoizomeri ai noradrenalinei, izomerul L activ biologic este cel prezent în Noradrenalina SUN.

Absorbție

Noradrenalina este rapid inactivată în tractul gastro-intestinal după administrarea pe cale orală, din cauza absorbției foarte scăzute în sistemul digestiv și a degenerării rapide în intestine și a primului pasaj metabolic în ficat. De asemenea, este foarte slab absorbită de la nivelul locurilor de injectare subcutanată.

După administrarea intravenoasă, noradrenalina provoacă un răspuns farmacologic rapid, însă are o durată de acțiune limitată și efectul presor dispare la 1 - 2 minute după finalizarea perfuziei. O concentrație plasmatică stabilă va fi obținută în decurs de 5 - 10 minute de la începutul unei perfuzii constante.

La oameni, concentrațiile plasmatice de noradrenalină sunt între 167 și 220 pg/ml (valoare medie: 203 ± 10 pg/ml).

Distribuire

Noradrenalina este eliminată rapid din plasmă printr-o asociere de recaptare și metabolism celular. Nu trece cu ușurință bariera hematoencefalică.

Metabolizare

În ficat, noradrenalina este rapid inactivată la diferiți metaboliți. Primul pas din degradare poate fi catalizat de oricare dintre enzimele monoaminoxidazei (MAO) sau catecol-O-metiltransferazei (COMT). Din acel punct, degradarea poate continua prin mai multe rute. Metaboliții finali principali sunt inactivi biologic și sunt excretați în urină.

În general, noradrenalina este metilată la normetanefrină prin COMT, urmată de dezaminarea oxidativă prin MAO și posibil transformată în acid 4-hidroxi-3-metoximandelic (cunoscut anterior sub numele de acid vanililmandelic; VMA), sau este dezaminată oxidativ prin MAO și transformată în acid 3,4-dihydroximandelic, care este la rândul său metilat din nou prin COMT la acid 4-hidroxi-3-metoximandelic; metaboliții sunt în principal excretați în urină, la fel ca și conjugății lor glucuronidici și sulfați.

Ca alternativă, noradrenalina este degradată într-o cascadă de reacții de oxidare și dezaminare la 3,4-dihydroxifenilglicol, care este la rândul său metilat prin COMT la 3-metoxi-4-hydroxifeniletenglicol (MOPEG sau MHPG). Partea glicol a moleculei poate fi conjugată la sulfații și glucuronidele corespunzătoare.

Eliminare

Noradrenalina este eliminată rapid din plasmă; timpul său de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 2 până la 2,5 minute. Metaboliții noradrenalinei sunt excretați în principal în urină sub formă de sulfoconjugăți și, într-o măsură mai mică, sub formă de glucuronoconjugăți. Numai cantități foarte mici de noradrenalină sunt eliminate în formă nemodificată. Viteza de eliminare poate fi foarte crescută la pacienții cu feocromocitom.

5.3 Date preclinice de siguranță

Majoritatea reacțiilor adverse pot fi rezultatul acțiunii simpatomimetice în urma stimulării excesive a sistemului nervos simpatic, prin diferiți receptori adrenergici.

Noradrenalina poate afecta perfuzia placentară și poate induce bradicardie fetală letală. De asemenea, poate manifesta un efect contractil asupra uterului femeii gravide și poate duce la asfixie fetală letală în sarcina avansată.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Edetat disodic (E 386)
Butilhidroxianisol (E 320)
Clorură de sodiu
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

18 luni

Acest medicament trebuie utilizat imediat după prima deschidere.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Seringă preumplută a 50 ml, din copolimer olefinic ciclic (COP), prevăzută cu vârf din elastomer clorobutil și cu piston cu dop bromobutilic, conținând 50 ml de soluție perfuzabilă.

Cutie conținând o seringă preumplută și o pungă absorbantă pentru oxigen, în folie protectoare din aluminiu.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Seringile preumplute sunt de unică utilizare. Eliminați orice conținut neutilizat.

Noradrenalină SUN este deja diluat și pregătit pentru utilizare. Trebuie utilizat fără diluare prealabilă. Trebuie utilizat împreună cu o pompă pentru seringă adecvată, capabilă să elibereze cu precizie și în mod constant volumul minim specificat, cu o viteză de perfuzie controlată strict, conform recomandărilor de ajustare treptată a dozei specificate la pct. 4.2. Acest medicament nu trebuie utilizat dacă soluția are o culoare mai închisă decât galben pal sau are culoare maro sau dacă conține particule vizibile sau un precipitat.

Soluția sterilă nu trebuie utilizată dacă nu este limpede și conține particule.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Olanda

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13891/2021/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Mai 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2022