**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Norepinephrine Kalceks 1 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

**2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL**

1 mg noradrenalint tartalmaz (noradrenalin‑tartarát formájában) milliliterenként.

A 2 ml koncentrátumot tartalmazó ampulla 2 mg noradrenalint tartalmaz noradrenalin-tartarát formájában.

A 4 ml koncentrátumot tartalmazó ampulla 4 mg noradrenalint tartalmaz noradrenalin-tartarát formájában.

Az 5 ml koncentrátumot tartalmazó ampulla 5 mg noradrenalint tartalmaz noradrenalin-tartarát formájában.

A 8 ml koncentrátumot tartalmazó ampulla 8 mg noradrenalint tartalmaz noradrenalin-tartarát formájában.

A 10 ml koncentrátumot tartalmazó ampulla 10 mg noradrenalint tartalmaz noradrenalin-tartarát formájában.

Az ajánlott hígítást követően az oldat 40 mikrogramm noradrenalint tartalmaz (noradrenalin-tartarát formájában) milliliterenként.

Ismert hatású segédanyagok:

A 8 ml-es ampulla 26,4 mg (azaz 1,12 mmol) nátriumot tartalmaz.

A 10 ml-es ampulla 33,0 mg (azaz 1,40 mmol) nátriumot tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

**3. GYÓGYSZERFORMA**

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum)

Tiszta, színtelen vagy sárgás színű, látható részecskéktől gyakorlatilag mentes oldat.

pH: 3,0–4,0.

Ozmolalitás: 260‑310 mOsm/kg.

**4. KLINIKAI JELLEMZŐK**

**4.1 Terápiás javallatok**

A Norepinephrine Kalceks 1 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz felnőtteknél, akut hypotonia esetén sürgősségi beavatkozásként javallott a vérnyomás helyreállítására.

* 1. **Adagolás és alkalmazás**

Adagolás

*Felnőttek*

A fecskendős pumpa segítségével történő beadáshoz 48 ml 50 mg/ml-es (5%-os) glükózoldathoz (vagy a 6.6 pontban felsorolt más, hígításra alkalmas oldathoz) 2 ml Norepinephrine Kalceks-et kell adni. Az infúziós oldat végső koncentrációja 40 mg/l noradrenalin, amely 80 mg/l noradrenalin-tartarátnak felel meg. Más hígítások alkalmazása esetén a számítást a kezelés megkezdése előtt gondosan ellenőrizni kell.

*Az infúzió kezdeti sebessége*

Az infúzió kezdeti sebességének 10 ml/óra és 20 ml/óra (0,16–0,32 ml/perc) között kell lennie. Ez 0,4‑0,8 mg/óra noradrenalin (azaz 0,8‑0,16 mg/óra noradrenalin-tartarát) alkalmazásának felel meg.

*Dózistitrálás*

A noradrenalin infúzió bekötése után a dózist a megfigyelt presszorhatás függvényében kell titrálni. A normotenzió eléréséhez és fenntartásához szükséges dózis egyénenként igen eltérő. A cél a normál tartomány alsó részébe eső (100–120 Hgmm) szisztolés vérnyomás vagy megfelelő (a beteg állapotától függően 65‑80 Hgmm‑nél magasabb) artériás középnyomás beállítása.

1. táblázat A noradrenalin oldatos infúzió dózistitrálása

| **Noradrenalin oldatos infúzió**  **40 mg/l (40 mikrogramm/ml) noradrenalin** | | | |
| --- | --- | --- | --- |
| **Beteg testtömege** | **Adagolás (mikrogramm/ttkg/perc) noradrenalin** | **Adagolás (mg/óra) noradrenalin** | **Infúziós sebesség (ml/óra)** |
| 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 |

*A kezelés időtartama és monitorozás*

A noradrenalint addig kell alkalmazni, amíg a megfelelő vérnyomás és szöveti perfúzió kezelés nélkül fenntartható lesz. A beteg állapotát a noradrenalin-kezelés alatt gondosan monitorozni kell. A noradrenalint csak olyan egészségügyi szakember adhatja be, aki jártas a gyógyszer alkalmazásában és rendelkezésre áll a szükséges felszerelés a beteg megfelelő monitorozásához.

*A kezelés leállítása*

Az infúzió adagolását fokozatosan kell csökkenteni, elkerülve a hirtelen elvonást, amely akut hypotoniát okozhat.

*Vese- vagy májkárosodás*

Vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegek kezelését illetően nincs tapasztalat.

*Idősek*

Általánosságban, idősek esetén óvatosan kell eljárni a dózis megválasztásakor. Kezdetben a dózistartomány legkisebb dózisát kell alkalmazni, figyelembe véve, hogy időseknél gyakrabban fordul elő máj-, vese- vagy szívműködési zavar, valamint társbetegségek fennállása vagy más gyógyszerek alkalmazása.

*Gyermekek és serdülők*

A noradrenalin biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Intravénás alkalmazásra. Felhasználás előtt hígítandó.

A Norepinephrine Kalceks hígítandó és centrális vénás kanülön keresztül alkalmazandó.

Az infúziót fecskendős pumpa, infúziós pumpa vagy cseppszámláló segítségével szabályozott sebességgel kell beadni.

A gyógyszer alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

**4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Hypovolaemia okozta hypotonia.

Tilos ciklopropánnal vagy halotánnal (általános érzéstelenítők) együtt alkalmazni. A gyógyszerkölcsönhatásokat lásd a 4.5 pontban.

A presszoraminok alkalmazása ciklopropánnal vagy halotánnal végzett anesztézia során súlyos cardialis arrhythmiát okozhat. A kamrafibrilláció fokozott kockázatának lehetősége miatt a noradrenalin csak körültekintéssel alkalmazható az ezeket a gyógyszereket vagy bármilyen más szívérzékenyítő gyógyszert kapó, illetve jelentősen hypoxiás vagy hypercapniás betegeknél.

A vasoconstrictio lehetősége miatt időseknél és okkluzív érbetegségben szenvedő betegeknél kerülni kell a láb vénáiba történő beadást (lásd 4.4 pont).

**4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

Ez a gyógyszer hígítás nélkül nem alkalmazható.

A noradrenalin hypvolaemia okozta hypotoniában szenvedő betegeknél nem alkalmazható, kivéve sürgősségi beavatkozásként, a koszorúerek és az agyi artériák perfúziójának fenntartására, amíg a vérvolumenpótló-kezelés be nem fejeződik.

A noradrenalin kizárólag megfelelő vérvolumenpótlással együtt alkalmazható.

A vérnyomás fenntartása céljából folyamatosan alkalmazott noradrenalin a vérvolumen pótlása nélkül az alábbi tüneteket okozhatja: súlyos perifériás és visceralis vasoconstrictio, a vese vérátáramlásának csökkenése, vizelettermelés csökkenése, gyenge szisztémás véráramlás a „normális” vérnyomás ellenére, szöveti hypoxia és laktátacidózis. A vérvolumenpótlás alkalmazható a noradrenalin beadása előtt és/vagy közben is, azonban ha a vérvolumenpótláshoz teljes vér vagy vérplazma alkalmazása szükséges, a készítményeket külön szereléken keresztül kell beadni (pl. egyidejű alkalmazás esetén Y‑csatlakozót és külön infúziós tartályt kell használni).

Bármilyen erős hatású vasopressor elhúzódó adása a plazmavolumen csökkenését eredményezheti, amit megfelelő folyadék- és elektrolitpótló‑kezeléssel folyamatosan korrigálni kell. Ha a plazmavolument nem korrigálják, a noradrenalin alkalmazásának abbahagyásakor visszatérhet a hypotonia, vagy a vérnyomás csak súlyos perifériás vagy visceralis vasoconstrictio (például csökkent renalis perfúzió) kockázata árán tartható fenn. Ennek következtében a csökkenő véráramlás és szöveti perfúzió miatt szöveti hypoxia és laktátacidózis, valamint esetlegesen ischaemiás károsodás léphet fel. Ritkán a végtagokban gangréna kialakulását jelentették.

A noradrenalin infundálása közben a vérnyomást és az infúzió sebességét gyakran kell ellenőrizni a hypertonia elkerülése érdekében, amely bradycardiával, fejfájással, perifériás ischaemiával (beleértve a ritkán, a végtagokban jelentkező gangrénát is) járhat. Az extravasatio az infúzió beadási helyén a szövetek nekrózisát okozhatja (lásd az „Extravasatio” című részt alább).

Akut hypotoniával járó jelentős bal kamrai diszfunkció esetén elővigyázatosság szükséges. A diagnosztikai vizsgálatokkal egyidejűleg meg kell kezdeni a szupportív kezelést. A noradrenalint cardiogen sokkos állapotban lévő és refrakter hypotoniás betegek – különösen a nem emelkedett szisztémás vascularis rezisztenciájú betegek – számára kell fenntartani.

A kezelés során fellépő szívritmuszavar esetén a dózist csökkenteni kell.

A noradrenalin szívérzékenyítő gyógyszerekkel történő egyidejű alkalmazása során szívritmuszavarok léphetnek fel, amelyek gyakoribbak lehetnek hypoxiás vagy hypercapniás betegeknél.

Különös körültekintéssel kell eljárni coronaria, mesenterialis vagy perifériás trombózisos betegeknél, mivel a noradrenalin fokozhatja az ischaemiát és növelheti az infarktusos terület kiterjedését, kivéve, ha a kezelőorvos megítélése szerint a noradrenalint életmentő kezelésként szükséges alkalmazni. Hasonlóan körültekintően kell eljárni myocardialis infarctust követően hypotoniás, valamint anginás, különösen Prinzmetal-anginás betegeknél, valamint diabetes mellitus, hypertonia vagy hyperthyreoidismus esetén (lásd 4.8 pont).

Különös elővigyázatosság szükséges májelégtelenségben, súlyos vesekárosodásban, ischemiás szívbetegségben és emelkedett koponyaűri nyomásban szenvedő betegek esetén. A túladagolás vagy a noradrenalinra túlzottan érzékeny betegeknél (pl. pajzsmirigy-túlműködésben szenvedőknél) a szokásos dózisok alkalmazása súlyos hypertoniát okozhat rendkívül heves fejfájással, photophobiával, szaggató retrosternalis fájdalommal, sápadtsággal, intenzív verítékezéssel és hányással. A hypertonia végső soron akut pulmonális ödémához, arrhythmiához vagy szívmegálláshoz vezethet.

A noradrenalin diabeteses betegeknél történő alkalmazása során elővigyázatosság szükséges, mivel a noradrenalin növeli a vér glükózszintjét (a májban kifejtett glikogenolitikus hatás és az inzulin hasnyálmirigyből történő felszabadulásának gátlása révén).

Az idősek különösen érzékenyek lehetnek a noradrenalin hatásaira, mivel esetükben gyakrabban fordul elő máj-, vese- vagy szívműködési zavar, valamint társbetegségek fennállása vagy más gyógyszerek alkalmazása.

A noradrenalin alkalmazása gyermekek és serdülők esetén nem javasolt (lásd 4.2 és 5.2 pont).

A noradrenalint kizárólag olyan orvos adhatja be, aki járatos a gyógyszer alkalmazásában.

Amikor indokolt, a noradrenalin-kezelést megelőzően és/vagy a kezelés alatt megfelelő vér- vagy folyadékpótló-kezelést kell alkalmazni, miközben a beteg a hátán fekszik, megemelt lábakkal. A hypertonia elkerülése érdekében noradrenalin beadása közben a vérnyomást és az infúzió sebességét gyakran kell ellenőrizni. Ennek megfelelően a vérnyomást a beadás megkezdésétől a kívánt vérnyomás eléréséig javasolt két percenként feljegyezni, azt követően pedig öt percenként, amennyiben a kezelést folytatják. Az infúzió sebességét folyamatosan figyelni kell és a beteget a noradrenalin-kezelés alatt soha nem szabad felügyelet nélkül hagyni. A hypertonia végső soron akut pulmonális ödémához, arrhythmiához vagy szívmegálláshoz vezethet.

A noradrenalin infúziót fokozatosan kell leállítani, mert a hirtelen megvonás végzetes vérnyomásesést eredményezhet.

Extravasatio

Az infúzió beadási helyén gyakran ellenőrizni kell az infúzió szabad áramlását. Ügyelni kell az extravasatio elkerülésére, mivel a noradrenalin érszűkítő hatása a beadás helyén a szövetek nekrózisát okozhatja. Az infúzió beadása során fellépő bőrelhalványulást (olykor látható extravasatio nélkül) a vérerek összehúzódásának tulajdonítják, amelynek során a vénafal permeabilitása fokozódik és bizonyos mértékű szivárgás alakul ki. Ez ritkán felületes hámlásig fokozódik, különösen, ha az intravénás infúziót idős betegek vagy okkluzív érbetegségben szenvedők lábába adják be. A szövetek elhalványulásakor megfontolandó az infúzió beadási helyének megváltoztatása, hogy a lokális vasoconstrictio hatásai rendeződhessenek.

FONTOS – Extravasatio okozta ischaemia kezelése

Az extravasatio területén kialakuló hámlás és nekrózis megelőzésére az injekciós területet a lehető leggyorsabban át kell mosni 5–10 mg fentolamint (adrenerg-blokkoló) tartalmazó 10–15 ml fiziológiás sóoldattal. Ezt vékony tűvel ellátott fecskendővel kell végezni és az érintett területet (amely könnyen felismerhető hideg és kemény tapintásáról és halvány színéről) az oldattal bőségesen át kell mosni. A fentolaminnal végzet szimpatikus blokád azonnali és látható helyi hyperaemiás változásokat okoz, ha a területet 12 órán belül átmossák. A fentolamin alkalmazását az extravasatio észlelését követően a lehető leghamarabb el kell kezdeni és az infúziót le kell állítani.

Segédanyagok

Az 1 ml, 2 ml, 4 ml és 5 ml koncentrátumot tartalmazó ampullák kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaznak ampullánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentesek”.

A 8 ml koncentrátumot tartalmazó ampulla 26,4 mg (1,12 mmol) nátriumot tartalmaz ampullánként, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 1,32%-ának felnőtteknél.

A 10 ml koncentrátumot tartalmazó ampulla 33,0 mg (1,40 mmol) nátriumot tartalmaz ampullánként, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 1,65%-ának felnőtteknél.

**4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók**

Nem ajánlott kombinációk

* Halogéntartalmú, inhalációs anesztetikumok: súlyos kamrai arrhythmia (a cardialis ingerlékenység fokozódása).
* Imipramin-típusú antidepresszánsok: paroxysmalis hypertonia arrhythmia lehetőségével (a szimpatomimetikumok szimpatikus rostokba történő bejutásának gátlása).
* Szerotonerg-adrenerg antidepresszánsok: paroxysmalis hypertonia arrhythmia lehetőségével (a szimpatomimetikumok szimpatikus rostokba történő bejutásának gátlása).
* Digitálisz glikozidok.
* Levodopa.
* Klórfeniramin-hidroklorid, tripelennamin-hidroklorid és dezipramin: jelentősen fokozza a noradrenalin toxicitását.
* Antihisztaminok, mivel ezek közül néhány gátolja a perifériás szövetek katekolamin-felvételét és fokozza a beadott noradrenalin toxicitását.

A presszoraminok együttes alkalmazása ciklopropánnal, halotánnal, kloroformmal, enfluránnal vagy más halogéntartalmú anesztetikumokkal súlyos cardialis arrhythmiát okozhat, a kamrafibrilláció emelkedett kockázatának lehetősége miatt. A noradrenalin csak körültekintéssel alkalmazható az ezeket a gyógyszereket vagy bármilyen más szívérzékenyítő gyógyszert kapó, illetve jelentősen hypoxiás vagy hypercapniás betegeknél.

Elővigyázatosságot igénylő kombinációk

* Nem szelektív monoamin-oxidáz (MAO)-inhibitorok: a szimpatomimetikum presszorhatásának rendszerint közepes mértékű fokozódása. Kizárólag szoros orvosi felügyelet alatt alkalmazhatók.
* Szelektív MAO-A-inhibitorok: a nem szelektív MAO-inhibitorok alapján extrapolálva a presszorhatás fokozódása. Kizárólag szoros orvosi felügyelet alatt alkalmazhatók.
* Linezolid: a nem szelektív MAO-inhibitorok alapján extrapolálva a presszorhatás fokozódása. Kizárólag szoros orvosi felügyelet alatt alkalmazhatók.

A noradrenalin csak rendkívüli elővigyázatossággal adható olyan betegeknek, akik MAO-gátlókat szednek, vagy a MAO-gátlóval történő kezelést kevesebb mint 14 napja hagyták abba.

A noradrenalin hatásait a következő gyógyszerek felerősíthetik: guanetidin, guanadrel, rezerpin, metildopa vagy triciklusos antidepresszánsok, amfetamin, doxapram, mazindol, rauwolfia alkaloidok.

A noradrenalin alfa- és béta-blokkolókkal történő adásakor elővigyázatosság szükséges, mivel súlyos hypertonia léphet fel.

A noradrenalin alábbi gyógyszerekkel történő adásakor elővigyázatosság szükséges, mivel ezek a cardialis hatások fokozódását okozhatják: pajzsmirigyhormonok, szívglikozidok, antiaritmikumok.

Az ergotalkaloidok (ergoloid-mezilátok, ergotamin, dihidroergotamin, ergometrin, metilergometrin és metilszegrid) és az oxitocin fokozhatják a vasopressor és a vasoconstrictor hatásokat.

A propofol és a noradrenalin egyidejű alkalmazása propofol-infúziós szindrómához (PRIS) vezethet.

A dezmopresszin vagy vazopresszin diuretikus hatása csökken.

A lítium csökkenti a noradrenalin hatását.

A Norepinephrine Kalceks kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

**4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

Terhesség

A noradrenalin csökkentheti a placentáris perfúziót és magzati bradycardiát válthat ki. Ezen kívül, fokozhatja a terhes uterus kontraktilitását, és a terhesség késői szakaszában magzati asphyxiát okozhat. Ezeket a magzatot érintő lehetséges kockázatokat tehát mérlegelni kell az anyára gyakorolt potenciális előnnyel szemben.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a noradrenalin kiválasztódik-e az anyatejbe. Mivel sok gyógyszer kiválasztódik az anyatejbe, óvatosság szükséges, amikor a noradrenalint szoptató anyának adják.

Termékenyég

A noradrenalin termékenységre gyakorolt hatásaira vonatkozóan nem végeztek vizsgálatokat.

**4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Nem állnak rendelkezésre adatok, ezért a gépjárművezetés és a gépek kezelése nem javasolt.

* 1. **Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

A noradrenalin alkalmazását követően tapasztalt mellékhatások a 2. táblázatban kerülnek felsorolásra. Ezek az adatok túlnyomórészt spontán jelentésekből származnak, és mivel spontán bejelentések esetén a gyakoriság kiszámítása problematikus, a felsorolt mellékhatásokat a „nem ismert” gyakorisági kategóriába sorolták (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). A mellékhatások az egyes szervrendszereken belül csökkenő előfordulási gyakorisággal kerülnek feltüntetésre.

2. táblázat A noradrenalin alkalmazása során, spontán jelentésekből származó mellékhatások

|  |  |
| --- | --- |
| **Szervrendszer** | **Mellékhatások** |
| Pszichiátriai kórképek | szorongás, álmatlanság, zavartság, gyengeség, pszichotikus állapot |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek | átmeneti fejfájás, tremor |
| Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek | bradycardia1, arrhythmia, EKG-felvételen látható változások, tachycardia, cardiogen shock, stress cardiomyopathia, palpitatio, a szívizom kontraktilitásának fokozódása a szívre gyakorolt béta-adrenerg (inotrop és chronotrop) hatás révén |
| Érbetegségek és tünetek | hypertonia, perifériás ischaemia2 (beleértve a végtagokban jelentkező gangrenát is), elhúzódó alkalmazással összefüggő plazmavolumen-csökkenés, az erős vasoconstrictor hatás kiváltotta ischaemiás károsodás, amely a végtagok hidegségét és sápadtságát okozhatja |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek | hányinger, hányás |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei | sápadtság, a bőr hegesedése, a bőr kékes elszíneződése, hőhullámok vagy a bőr kivörösödése, bőrkiütés, csalánkiütés vagy viszketés |
| Vese- és húgyúti betegségek és tünetek | vizeletretenció |
| Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek | dyspnoe |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók | extravasatio, az infúzió beadási helyén fellépő nekrózis |

1Bradycardia, vélhetően a vérnyomásemelkedés által kiváltott reflex révén

2Ischaemia, az erős vasoconstrictor hatás és szöveti hypoxia miatt

A vérnyomás fenntartása céljából folyamatosan alkalmazott vasopressor a vérvolumen pótlása nélkül az alábbi tüneteket okozhatja:

* súlyos perifériás és visceralis vasoconstrictio,
* a vese véráramlásának csökkenése,
* vizelettermelés csökkenése,
* hypoxia,
* szérum laktátszintjének emelkedése.

Túlérzékenység vagy túladagolás esetén az alábbi hatások gyakrabban jelentkezhetnek: hypertonia, photophobia, retrosternalis fájdalom, garatfájdalom, sápadtság, intenzív verejtékezés és hányás.

Az erekre gyakorolt adrenerg hatás által kiváltott vasopressor hatás mérsékelhető alfa-blokkoló (fentolamin-mezilát) egyidejű alkalmazásával, míg béta-blokkoló (propranolol) alkalmazása a noradrenalin szívre gyakorolt stimuláló hatásának csökkenését, valamint az (arteriolák kitágulásának csökkentése által elért) hipertenzív hatás fokozódását eredményezheti, a béta-1 adrenerg stimulációnak köszönhetően.

Bármilyen erős hatású vasopressor elhúzódó adása a plazmavolumen csökkenését eredményezheti, amit megfelelő folyadék- és elektrolitpótló-kezeléssel folyamatosan korrigálni kell. Ha a plazmavolument nem korrigálják, a noradrenalin infúzió abbahagyásakor visszatérhet a hypotonia, vagy a vérnyomás csak súlyos perifériás vagy visceralis vasoconstrictio kockázata árán tartható fenn, a véráramlás csökkenése mellett.

Hypertonia fordulhat elő, amely bradycardiával, fejfájással és perifériás ischemiával (beleértve a végtagokban jelentkező gangrénát is) járhat.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelék](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc)ben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

**4.9 Túladagolás**

Tünetek

A túladagolás fejfájást, súlyos hypertoniát, reflex bradycardiát, a perifériás rezisztencia jelentős emelkedését és a perctérfogat csökkenését okozhatja. Mindezt kínzó fejfájás, agyvérzés, photophobia, retrosternalis fájdalom, sápadtság, láz, intenzív verejtékezés, pulmonális ödéma és hányás kísérheti.

Kezelés

Véletlen túladagolás esetén, amit a rendkívül magas vérnyomás jelez, a kezelést le kell állítani mindaddig, amíg a beteg állapota stabilizálódik.

**5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

**5.1 F****armakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: szívre ható szerek, adrenerg és dopaminerg szerek, ATC kód: C01CA03

A noradrenalin nagyon erős hatással van az alfa‑receptorokra és mérsékeltebben hat a béta-1-receptorokra. A noradreanalin generalizált vasoconstrictiot okoz, kivéve a koszorúereket, amelyeket indirekt módon, az oxigén-felhasználás növelésével tágít. Ez a szívizom-összehúzódások erejének (és vagalis gátlás hiányában a frekvenciájának) fokozódását eredményezi. A perifériás rezisztencia fokozódik, a diasztolés és szisztolés vérnyomás pedig emelkedik.

A klinikumban általában alkalmazott noradrenalin dózisok mellett megfigyelhető vascularis hatások a szív és az érrendszer alfa- és béta-adrenerg receptorainak egyidejű stimulációjából erednek. A szív kivételével a hatás elsődlegesen az alfa-receptorokon keresztül valósul meg. Fokozódik a szívizom összehúzódásának ereje (és vagalis gátlás hiányában a frekvenciája). A perifériás rezisztencia fokozódik, a diasztolés és szisztolés vérnyomás pedig emelkedik.

**5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

A noradrenalinnak két sztereoizomerje létezik; a Norepinephrine Kalceks 1 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz készítmény a biológiailag aktív L-izomert tartalmazza.

Felszívódás

* Subcutan: gyenge.
* *Per os*: a noradrenalin *per os* alkalmazást követően gyorsan inaktiválódik a gastrointestinalis rendszerben.
* Intravénás alkalmazást követően a noradrenalin plazmafelezési ideje körülbelül 1‑2 perc.

Eloszlás

A noradrenalin celluláris reuptake és metabolizmus kombinációja révén gyorsan kiürül a plazmából. A vér-agy gáton nem jut át könnyen.

Biotranszformáció

* Metiláció a katechol-O-metiltranszferáz által
* Dezamináció a monoamin-oxidáz (MAO) által
* Mindkét folyamat végső metabolitja a 4-hidroxi-3-metoxi-mandulasav
* Intermedier metabolitok: normetanefrin és 3,4-dihidroxi-mandulasav.

Elimináció

A noradrenalin főként a metabolitok glükuronid- és szulfátkonjugátumai formájában távozik a vizelettel.

Az intravénás dózis legfeljebb 16%-ban választódik ki változatlan formában a vizeletbe, metilált és deaminált metabolitok szabad és konjugált formáival együtt.

*Gyermekek és serdülők*

Gyermekek és serdülők esetén nem állnak rendelkezésre farmakokinetikai vizsgálatok tapasztalataiból származó adatok.

**5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A szimpatomimetikumok mellékhatásainak többsége a szimpatikus idegrendszer különböző adrenerg receptorokon keresztül megvalósuló túlzott stimulációjából ered.

A noradrenalin csökkentheti a placentáris perfúziót és magzati bradycardiát válthat ki. Ezen kívül, fokozhatja a terhes uterus kontraktilitását, és a terhesség késői szakaszában magzati asphyxiát okozhat.

**6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

**6.1 Segédanyagok felsorolása**

nátrium-klorid

sósav (pH beállításához)

injekcióhoz való víz

**6.2 Inkompatibilitások**

Noradrenalin-tartarátot tartalmazó infúziós oldatok esetén beszámoltak az alábbi hatóanyagokkal való inkompatibilitásról: vassók, lúgos kémhatású anyagok és oxidálószerek, barbiturátok, klórfeniramin, klórtiazid, nitrofurantoin, novobiocin, fenitoin, nátrium-bikarbonát, nátrium-jodid, sztreptomicin, szulfadiazin, szulfafurazol.

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

**6.3 Felhasználhatósági időtartam**

Bontatlanul

1 ml-es, 2 ml-es ampulla: 18 hónap.

4 ml-es, 5 ml-es, 8 ml-es, 10 ml-es ampulla: 2 év

Az ampulla felnyitása után

Felnyitás után a hígított oldatot azonnal el kell készíteni.

Hígítás után

A 4 mg/l és 40 mg/l noradrenalinnak megfelelő koncentrációjú, 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid-oldattal, 50 mg/ml-es (5%) glükózoldattal vagy 9 mg/ml-es nátrium-klorid-oldat és 50 mg/ml-es (5%) glükózoldat elegyével hígított oldat fizikai és kémiai stabilitása 25 °C-os és 2‑8 °C-os hőmérsékleten 48 óráig igazolt.

Mikrobiológiai szempontok miatt a készítményt hígítás után azonnal fel kell használni. Amennyiben nem használják fel azonnal, a felhasználásig az eltartási idő és a tárolási körülmények a felhasználó felelőssége, amely általános esetben 2‑8 °C közötti hőmérsékleten tárolva nem haladhatja meg a 24 órát, kivéve, ha a hígítás ellenőrzött és validált aszeptikus körülmények között történt.

**6.4 Különleges tárolási előírások**

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az ampullákat tartsa a dobozában.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

* 1. **Csomagolás típusa és kiszerelése**

1 ml, 2 ml, 4 ml, 5 ml, 8 ml vagy 10 ml oldat színtelen, törőponttal ellátott üvegampullába töltve, tálcán, dobozban.

Kiszerelések:

5 db 1 ml-es ampulla

5 db 2 ml-es ampulla

5 db 4 ml-es ampulla

5 db 5 ml-es ampulla

5 db 8 ml-es ampulla

5 db 10 ml-es ampulla

10 db 1 ml-es ampulla

10 db 2 ml-es ampulla

10 db 4 ml-es ampulla

10 db 5 ml-es ampulla

10 db 8 ml-es ampulla

10 db 10 ml-es ampulla

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

**6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

Kizárólag egyszeri alkalmazásra! A megmaradt oldatot meg kell semmisíteni!

Az oldatot alkalmazás előtt szabad szemmel meg kell vizsgálni. Az oldat nem használható fel, ha bármilyen látható részecskét vagy szilárd anyagot tartalmaz.

Az oldat nem használható fel, ha barna színe van.

Felhasználás előtt a következő oldatok valamelyikével kell hígítani:

* 50 mg/ml-es (5%) glükózoldat,
* 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid-oldat, vagy
* 9 mg/ml-es nátrium-klorid-oldat és 50 mg/ml-es (5%) glükózoldat elegye.

Fecskendős pumpával történő alkalmazáshoz adjon 2 ml koncentrátumot 48 ml 50 mg/ml-es (5%) glükózoldathoz (vagy a fent említett egyéb oldatok valamelyikéhez), vagy cseppszámlálóval történő alkalmazáshoz adjon 20 ml koncentrátumot 480 ml 50 mg/ml-es (5%) glükózoldathoz (vagy a fent említett egyéb oldatok valamelyikéhez). Az infúziós oldat végső koncentrációja mindkét esetben 40 mg/l noradrenalin (amely megfelel 80 mg/l noradrenalin-tartarátnak). 40 mg/l noradrenalinnak megfelelő koncentrációjú oldattól eltérő hígítás is alkalmazható (lásd 4.2 pont). 40 mg/l noradrenalinnak megfelelő koncentrációjú oldattól eltérő hígítás alkalmazásakor az infúzió sebességének kiszámítását a kezelés megkezdése előtt gondosan ellenőrizni kell.

A készítmény poli(vinil-klorid) (PVC), etil-vinil-acetát (EVA) vagy polietilén (PE) infúziós zsákokkal kompatibilis.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

**Megyjegyzés:** ✠✠ **(két kereszt jelzés)**

**Osztályozás: II./3 csoport**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött, az egészségügyről szóló 1997. évi CLIV. Törvény 3. §-ának *ga)* pontja szerinti rendelőintézeti járóbeteg-szakellátást vagy fekvőbeteg-szakellátást nyújtó szolgáltatók által biztosított körülmények között alkalmazható gyógyszer (I).

**7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057

Lettország

Tel.: +371 67083320

E-mail: kalceks@kalceks.lv

**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

OGYI-T-23676/01 5×1 ml

OGYI-T-23676/02 10×1 ml

OGYI-T-23676/03 5×2 ml

OGYI-T-23676/04 10×2 ml

OGYI-T-23676/05 5×4 ml

OGYI-T-23676/06 10×4 ml

OGYI-T-23676/07 5×5 ml

OGYI-T-23676/08 10×5 ml

OGYI-T-23676/09 5×8 ml

OGYI-T-23676/10 10×8 ml

OGYI-T-23676/11 5×10 ml

OGYI-T-23676/12 10×10 ml

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2020. május 13.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

2022. július 8.