

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Sinora 1 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentráту pro infuzní roztok obsahuje norepinephrini tartras monohydricus 2 mg, což odpovídá norepinephrinum 1 mg.

Jedna ampule obsahující 1 ml koncentráту pro infuzní roztok obsahuje norepinephrini tartras monohydricus 2 mg, což odpovídá norepinephrinum 1 mg.

Jedna ampule obsahující 4 ml koncentráту pro infuzní roztok obsahuje norepinephrini tartras monohydricus 8 mg, což odpovídá norepinephrinum 4 mg.

Jedna ampule obsahující 5 ml koncentráту pro infuzní roztok obsahuje norepinephrini tartras monohydricus 10 mg, což odpovídá norepinephrinum 5 mg.

Jedna ampule obsahující 10 ml koncentráту pro infuzní roztok obsahuje norepinephrini tartras monohydricus 20 mg, což odpovídá norepinephrinum 10 mg.

Po doporučeném naředění jeden ml obsahuje norepinephrini tartras monohydricus 80 mikrogramů, což odpovídá norepinephrinum 40 mikrogramů.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna ampule obsahující 1 ml koncentráту pro infuzní roztok obsahuje 0,14 mmol (neboli 3,3 mg) sodíku.

Jedna ampule obsahující 4 ml koncentráту pro infuzní roztok obsahuje 0,57 mmol (neboli 13,2 mg) sodíku.

Jedna ampule obsahující 5 ml koncentráту pro infuzní roztok obsahuje 0,72 mmol (neboli 16,5 mg) sodíku.

Jedna ampule obsahující 10 ml koncentráту pro infuzní roztok obsahuje 1,44 mmol (neboli 33 mg) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Čirý bezbarvý roztok.

pH 3,0–4,5.

Osmolarita: přibližně 280 mOsm/l.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Indikováno k použití v naléhavých situacích jako prostředek pro obnovu krevního tlaku při akutní hypotenzi.

4.2 Dávkování a způsob podání

Cesta podání:

Intravenózní podání.

Způsob podání:

Sinora koncentrát pro infuzní roztok se podává intravenózně. Aby se zabránilo ischemické nekróze (kůži, končetiny), použijte k infuzi kanylu umístěnou v dostatečně velké žíle nebo centrální žilní přístup.

Infuze má být podávána řízenou rychlostí buď injekční pumpou, nebo infuzní pumpou nebo pomocí počítadla kapek.

Návod k naředění léčivého přípravku před podáním je uveden v bodě 6.6.

Dávkování:

Dospělí

Počáteční rychlost infuze:

Po naředění podle doporučení v bodě 6.6 (koncentrace připravené infuze je 40 mg/l norepinefrinu (80 mg/l norepinefrin- tartarátu)), počáteční rychlost infuze při tělesné hmotnosti 70 kg by měla být 10 ml/h a 20 ml/h (0,16 až 0,33 ml/min). To je ekvivalent 0,4 mg/h až 0,8 mg/h norepinefrinu (0,8 mg/h až 1,6 mg/h norepinefrin- tartarátu). Někteří lékaři mohou chtít zahájit infuzi nižší počáteční rychlostí 5 ml/h (0,08 ml/min), což je ekvivalent 0,2 mg/h norepinefrinu (0,4 mg/h norepinefrin- tartarátu).

Titrace dávky:

Po zahájení infuze norepinefrin by měla být dávka titrována v krocích po 0,05–0,1 µg/kg/min norepinefrinové báze podle pozorovaného presorického účinku. Dávka potřebná k dosažení

normálních hodnot krevního tlaku a jeho udržení je velmi individuálně proměnlivá. Cílem by mělo být dosažení dolní hranice normálního systolického krevního tlaku (100–120 mmHg) nebo dosažení průměrného arteriálního krevního tlaku (vyššího než 65–80 mmHg – v závislosti na stavu pacienta).

Infuzní roztok s norepinefrinem 40 mg/l (40 µg/ml) norepinefrinové báze			
Tělesná hmotnost pacienta	Dávkování (µg/kg/min) norepinefrinové báze	Dávkování (mg/h) norepinefrinové báze	Rychlost infuze
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

Někteří lékaři mohou preferovat ředění na jiné koncentrace. Pokud se použijí jiná ředění než 40 mg/l, před zahájením léčby pečlivě zkontrolujte výpočet rychlosti infuze.

Pacienti s poruchou funkce ledvin nebo jater:

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater nejsou k dispozici žádné zkušenosti s léčbou.

Starší pacienti:

Stejně jako dospělí, viz bod 4.4.

Pediatrická populace:

Přípravek Sinora je určen k použití u dospělých osob.

Bezpečnost a účinnost přípravku Sinora u dětí a dospívajících nebyla stanovena.

Trvání léčby a monitorování:

Léčba přípravkem Sinora by měla pokračovat tak dlouho, dokud bude indikována podpora vazoaktivním lékem. Po dobu trvání léčby by pacient měl být pečlivě sledován. Po dobu trvání léčby by měl být pečlivě sledován krevní tlak.

Ukončení léčby:

Infuze přípravku Sinora se musí vysazovat pomalu, protože rychlé vysazení může vést k akutní hypotenzi.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Hypotenze způsobená deficitem krevního objemu (hypovolemie).
- Použití presorických aminů během cyklopropanové nebo halotanové anestezie může vést k závažným srdečním arytmiím. Vzhledem k možnosti zvýšeného rizika fibrilace komor by měl být norepinefrin používán s opatrností u pacientů, kterým jsou podávány tyto nebo jakékoli jiné látky způsobující srdeční senzibilizaci nebo kteří mají hlubokou hypoxii či hyperkapnii.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek Sinora má být podáván pouze zdravotnickými pracovníky, kteří jsou obeznámeni s jeho použitím.

Upozornění

- Norepinefrin se má používat pouze společně s příslušnými roztoky nahrazujícími objem krve.

- Při infuzi norepinefrinu se mají často kontrolovat krevní tlak a rychlost průtoku, aby se předešlo hypertenzi.
- Přípravky podávané injekčně se vždy musí vizuálně zkontrolovat a nesmí se používat, pokud se zjistí přítomnost částic nebo změna zbarvení.
- Riziko extravazace:
Místo infuze se musí často kontrolovat, zda je průtok volný. Je třeba dbát, aby nedocházelo k extravazacím, které by způsobily nekrózu tkání obklopujících žílu použitou pro injekci. Vzhledem k vazokonstrikci žilní stěny provázené zvýšenou permeabilitou by mohlo dojít k úniku norepinefrinu do okolních tkání kolem žíly, do níž je podávána infuze, který způsobí zblednutí tkání, nevyvolané zjevnou extravazací. Proto pokud dojde ke zblednutí, je třeba zvážit změnu místa podání infuze tak, aby mohly účinky lokální vazokonstrikce ustoupit.
- Léčba ischemie vyvolané extravazací:
Při extravaskulárním úniku přípravku nebo injekci mimo žílu může dojít k poškození tkáně následkem vazokonstrikčního účinku léku na krevní cévy. Oblast podání injekce se musí co nejrychleji propláchnout 10 až 15 ml fyziologického roztoku obsahujícího 5 až 10 mg fentolamin-mesilátu. Pro tento účel je potřeba použít injekční stříkačku s tenkou jehlou a podat injekci lokálně.

Zvláštní opatření pro použití

Opatrnosti je třeba dbát a indikace je nutno přesně dodržet v následujících případech:

- Velká dysfunkce levé komory spojená s akutní hypotenzí, je nutné pečlivé zhodnocení pacientova krevního tlaku. Současně s diagnostickým vyhodnocením je třeba zahájit podpůrnou léčbu. Norepinefrin by měl být vyhrazen pro pacienty s kardiogenním šokem a refrakterní hypotenzí, a to zejména pro pacienty se zvýšeným systémovým cévním odporem. Jeho podávání má být zahájeno dávkou 2 až 4 µg/min s následnou vzestupnou titrací a titrací podle potřeby. Pokud nelze udržet systémovou perfuzi či systolický krevní tlak na hodnotě > 90 mmHg při dávkování 15 µg/min, je nepravděpodobné, že by další zvýšení bylo přínosné.
- Zvláštní opatrnost je nutno dodržovat u pacientů s koronární, mesenterickou nebo periferní cévní trombózou, protože norepinefrin může prohloubit ischemii a rozšířit oblast infarktu. Podobnou opatrnost je nutné zachovávat u pacientů s hypotenzí po infarktu myokardu a pacientů s Prinzmetalovou variantní anginou pectoris.
- Při výskytu poruch srdečního rytmu během léčby se musí snížit dávkování.

- U pacientů s hypertyreózou nebo diabetes mellitus se doporučuje opatrnost.
- Starší pacienti mohou být k účinkům norepinefrinu zvláště citliví.

Perfuze norepinefrinu se musí podávat za stálého monitorování krevního tlaku a srdeční frekvence. Dlouhodobé podávání jakéhokoli silného vazopresoru může vést ke snížení objemu plazmy, které je nutno průběžně korigovat vhodnou terapií hradící tekutiny a elektrolyty. Pokud objemy plazmy nejsou korigovány, může se po přerušení infuze vrátit hypotenze, nebo může být udržován krevní tlak za současného rizika závažné periferní a viscerální vazokonstrikce (např. snížené perfuze ledvinami) s poklesem krevního průtoku a tkáňové perfuze a následnou hypoxií a laktátovou acidózou a možným ischemickým poraněním.

Vazopresorický účinek (výsledek adrenergního účinku cév) může být snížen současným podáváním alfa-blokátorů, zatímco podávání beta-blokátoru může vést k poklesu stimulačního účinku přípravku na srdce a ke zvýšení hypertenzního účinku (zprostředkovaného snížením dilatace arteriol), což je důsledkem beta-1-adrenergní stimulace.

V případech, kdy je nezbytné současně podávat norepinefrin a plnou krev či plazmu, se plná krev a plazma musí podávat samostatnou kapénkovou infuzí.

Jedna ampule obsahující 1 ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 0,14 mmol (neboli 3,3 mg) sodíku.

Jedna ampule obsahující 4 ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 0,57 mmol (neboli 13,2 mg) sodíku.

Jedna ampule obsahující 5 ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 0,72 mmol (neboli 16,5 mg) sodíku.

Jedna ampule obsahující 10 ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 1,44 mmol (neboli 33 mg) sodíku.

To je třeba vzít v úvahu u pacientů na dietě s kontrolovaným sodíkem (viz bod 2).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nevhodné kombinace

- Těkavá halogenová anestetika: těžká komorová arytmie (zvýšení srdeční excitability).
- Imipraminová antidepresiva: paroxysmální hypertenze s možností arytmie (inhibice vstupu sympatomimetik do sympatických vláken).
- Serotoninergní-adrenergní antidepresiva: paroxysmální hypertenze s možností arytmie (inhibice vstupu sympatomimetik do sympatických vláken).

Kombinace vyžadující zvláštní opatření pro použití

- Neselektivní inhibitory MAO: zvýšení presorického účinku sympatomimetik, které je obvykle středně závažné. Smí se používat pouze pod pečlivým lékařským dohledem.
- Selektivní inhibitory MAO-A: na základě extrapolace podle neselektivních inhibitorů MAO riziko zvýšení presorického účinku. Smí se používat pouze pod pečlivým lékařským dohledem.
- Linezolid: na základě extrapolace podle neselektivních inhibitorů MAO riziko zvýšení presorického účinku. Smí se používat pouze pod pečlivým lékařským dohledem.

Při používání norepinefrinu spolu s beta-blokátory je potřebná opatrnost, protože může vzniknout těžká hypertenze.

Při používání norepinefrinu spolu s následujícími léky je potřebná opatrnost, protože může dojít k zesílení kardiálních účinků: hormony štítné žlázy, srdeční glykosidy, antiarytmika.

Námelové alkaloidy nebo oxytocin mohou zesilovat vazopresorické a vazokonstrikční účinky.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání norepinefrinu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nejsou dostatečné.

Přípravek Sinora 1 mg/ml může poškozovat průtok krve placentou a vyvolávat bradykardii u plodu.

Také může mít kontraktilní účinek na dělohu v těhotenství a vést k fetální asfyxii v pozdním těhotenství. Možná rizika pro plod je proto potřeba zvážit proti potenciálním přínosům pro matku.

Kojení

Informace o vylučování norepinefrinu/metabolitů do lidského mateřského mléka nejsou dostatečné.

Riziko pro novorozence /kojence nelze vyloučit.

Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Sinora.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

4.8 Nežádoucí účinky

Četnost nežádoucích účinků nelze z dostupných údajů určit.

Třída orgánového systému	Nežádoucí účinek

Psychiatrické poruchy	Úzkost, nespavost, zmatenost, slabost, psychotický stav.
Poruchy nervového systému	Bolesti hlavy, tremor.
Poruchy oka	Akutní glaukom (velmi častý u anatomicky predisponovaných pacientů s uzávěrem iridokorneálního úhlu).
Srdeční poruchy	Tachykardie, bradykardie (pravděpodobně jako výsledek reflexního zvýšení krevního tlaku), arytmie, palpitace, zvýšení kontraktility srdečního svalu v důsledku beta-adrenergního účinku na srdce (inotropního a chronotropního), akutní srdeční nedostatečnost, stresová kardiomyopatie.
Cévní poruchy	Arteriální hypertenze a tkáňová hypoxie, ischemické poranění způsobené účinky silného vazokonstriktoru mohou způsobit chlad a bledost částí těla a obličeje.
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Respirační insuficience nebo potíže, dušnost.
Gastrointestinální poruchy	Nauzea, zvracení.
Poruchy ledvin a močových cest	Retence moči.
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Možnost podráždění a nekrózy v místě injekčního podání.

Kontinuální podávání vazopresorů za účelem udržování krevního tlaku bez náhrady krevního objemu může vést k následujícím příznakům:

- závažná periferní a viscerální vazokonstrikce,
- pokles průtoku krve ledvinami,
- pokles tvorby moči,
- hypoxie,
- zvýšení hladin laktátu v séru.

V případě hypersenzitivity nebo předávkování se mohou se zvýšenou frekvencí objevit následující účinky: hypertenze, fotofobie, retrosternální bolest, faryngeální bolest, bledost, intenzivní pocení a zvracení.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím:

Státního ústavu pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Předávkování může vést k závažné hypertenzi, reflexní bradykardii, významnému zvýšení periferního odporu a sníženému srdečnímu výdeji. Ty mohou být provázeny silnou bolestí hlavy, fotofobií, retrosternální bolestí, bledostí, intenzivním pocením a zvracením. Při předávkování je nutno léčbu ukončit a zahájit vhodnou korektivní léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Kardiaka, Adrenergní a dopaminergní látky, ATC kód: C01CA03
Mechanismus účinku

Cévní účinky normálně používaných dávek jsou klinickým výsledkem simultánní stimulace alfa- a beta-adrenergních receptorů v srdci a cévním systému. Mimo srdce působí převážně na alfa-receptory.

Farmakodynamické účinky

Jejich výsledkem je zesílení kontrakcí myokardu (a nepřítomnosti vagové inhibice frekvence). Zvyšuje se periferní odpor a také je zvýšen diastolický a systolický tlak.

Klinická účinnost a bezpečnost

Zvýšení krevního tlaku může způsobit reflexní pokles srdeční frekvence. Vazokonstrikce může způsobit pokles krevního průtoku ledvinami, játry, kůží a hladkými svaly. Lokální vazokonstrikce může způsobit hemostázu a/nebo nekrózu.

Účinek na krevní tlak zmizí za 1-2 minuty po zastavení infuze.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Existují dva stereoisomery norepinefrinu, v norepinefrinu 1 mg/ml koncentrátu pro infuzní roztok je přítomen biologicky aktivní L-isomer.

Absorpce:

- Subkutánní: špatná

- Perorální: norepinefrin je po perorálním podávání rychle deaktivován v gastrointestinálním traktu
- Plazmatický poločas norepinefrinu po intravenózním podání je přibližně 1 až 2 minuty

Distribuce:

- Norepinefrin je rychle odstraňován z plazmy kombinací zpětného vychytávání v buňkách a metabolismu. Neprochází snadno hematoencefalickou bariérou

Biotransformace:

- Methylace prostřednictvím katechol-O-methyltransferázy
- Deaminace prostřednictvím monoaminoxydázy (MAO)
- Konečným metabolitem je v obou případech kyselina 4-hydroxy-3-methoxymandlová
- Intermediární metabolity zahrnují normetanefrin a 3,4-dihydroxymandlovou kyselinu

Eliminace:

Norepinefrin je eliminován převážně ve formě konjugátů metabolitů s glukuronidy nebo sírany do moče.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Většina nežádoucích účinků přičítaných sympatomimetikům je výsledkem nadměrné stimulace sympatického nervového systému různými adrenergními receptory.

Norepinefrin může poškozovat průtok krve placentou a vyvolávat bradykardii u plodu. Také může mít kontraktilní účinek na dělohu a vést k fetální asfyxii v pozdním těhotenství.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný

Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Tento přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

Uvádí se, že infuzní roztoky obsahující norepinefrin- tartarátu jsou neslučitelné s následujícími látkami: alkalické a oxidující látky, barbituráty, chlorfenamin, chlorothiazid, nitrofurantoin, novobiocin, fenytoin, hydrogenuhličitan sodný, jodid sodný, streptomycin.

Údaje o kompatibilitě s infuzními vaky viz bod 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

Po naředění:

Chemická a fyzikální stabilita během použití byly prokázány na dobu 24 hodin při teplotě 25 °C po naředění na 4 mg/l a 40 mg/l norepinefrinu v roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo v 5% roztoku glukózy nebo v roztoku chloridu sodného 9 mg/ml s 5% roztokem glukózy.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

,

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C. Chraňte před mrazem.

Uchovávejte ampuli ve vnější krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Sinora - ampulka obsahuje norepinefrin 1 mg/1 ml

Ampulka 2 ml (One Point Cut) z čirého bezbarvého skla třídy I.

Krabička 10 ampulek obsahující 1 ml koncentrátu pro infuzní roztok.

Sinora - ampulka obsahuje norepinefrin 4 mg/4 ml

Ampulka 5 ml (One Point Cut) z čirého bezbarvého skla třídy I.

Krabička 10 ampulek obsahující 4 ml koncentrátu pro infuzní roztok.

Sinora - ampulka obsahuje norepinefrin 5 mg/5 ml

Ampulka 5 ml (One Point Cut) z čirého bezbarvého skla třídy I.

Krabička 10 ampulek obsahující 5 ml koncentrátu pro infuzní roztok.

Sinora - ampulka obsahuje norepinefrin 10 mg/10 ml

Ampulka 10 ml (One Point Cut) z čirého bezbarvého skla třídy I.

Krabička 10 ampulek obsahující 10 ml koncentrátu pro infuzní roztok.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pokyny pro naředění:

Před použitím nařeďte 5% roztokem glukózy nebo roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo chloridu sodného 9 mg/ml s 5% roztokem glukózy.

Buď přidejte 2 ml koncentrátu ke 48 ml 5% roztoku glukózy (nebo chloridu sodného 9 mg/ml nebo chloridu sodného 9 mg/ml s 5% roztokem glukózy) pro podávání stříkačkovou pumpou, nebo přidejte 20 ml koncentrátu k 480 ml 5% roztoku glukózy (nebo chloridu sodného 9 mg/ml nebo chloridu sodného 9 mg/ml s 5% roztokem glukózy) pro podávání pomocí počítadla kapek. V obou případech je konečná koncentrace infuzního roztoku 40 mg/l norepinefrinu (což je ekvivalent 80 mg/l norepinefrin-tartarátu). Jiná ředění než 40 mg/l norepinefrinu lze také použít (viz bod 4.2) Pokud se použijí jiná ředění než 40 mg/l norepinefrinu, před zahájením léčby pečlivě zkontrolujte výpočet rychlosti infuze.

Tento přípravek lze podávat z infuzních vaků z PVC.

Tento léčivý přípravek by neměl být používán, pokud má roztok tmavší než mírně žlutou nebo růžovou barvu nebo pokud obsahuje sraženinu.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sintetica GmbH
Albersloher Weg 11
48155 Münster
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

78/313/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14. 12. 2016

Datum posledního prodloužení: 29. 11. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

26. 2. 2025