SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Natrii chloridi infundibile HF, 9 g/L, rastvor za infuziju

INN: natrijum-hlorid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1000 mL rastvora sadrži:

natrijum-hlorid	9,0 g
natrijum (Na^+)	154 mmol/L
hloridi (Cl^-)	154 mmol/L
Teorijski osmolaritet	308 mOsm/L
pH rastvora iznosi	4,5 – 7

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za infuziju.
Bistar, bezbojan rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Nadoknada izotonične tečnosti kod hipotonične ili izotonične dehidratacije.
Kratkotrajna intravaskularna nadoknada volumena.
Rastvarač za kompatibilne lekove i elektrolite.
Vlaženje zavoja za previjanje rana.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Doze se mogu prikazati u obliku mEq ili mmol natrijuma, kao masa natrijuma ili kao masa natrijumove soli (1 g NaCl = 394 mg natrijuma, po 17,1 mEq ili 17,1 mmol natrijuma i hlora).

Potrebno je praćenje balansa tečnosti, elektrolita u serumu i acido-bazne ravnoteže pre i tokom primene,sa posebnom pažnjom na koncentraciju natrijuma u serumu kod pacijenata sa povećanim neosmotskim oslobađanjem vazopresina (sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona, SIADH) i kod pacijenata koji se istovremeno leče lekovima koji su agonisti vazopresina, zbog rizika od intrahospitalne hiponatremije (*videti odeljke 4.4, 4.5 i 4.8*). Praćenje koncentracije natrijuma u serumu je posebno važno za hipotonične tečnosti.

Intravenska infuzija 0,9%-tnog natrijum hlorida ima toničnost od 308 mOsm/L (približno).

Doza, brzina, zapremina i trajanje primene infuzije zavise od individualnih potreba pacijenta za tečnošću i elektrolitima, što zavisi od nekoliko sledećih faktora: starosti pacijenata, telesne mase, kliničke slike (npr. opekotine, hirurške intervencije, povrede glave, infekcije), a terapiju koja se primenjuje istovremeno treba da odredi lekar sa iskustvom u terapiji nadoknade intravenskim tečnostima (*videti odeljke 4.4 i 4.8*).

Osim ako nije drugačije propisano od strane lekara, preporučuju se sledeće doze za terapiju izotonične ekstracelularne dehidratacije:
- za odrasle: 500 mL do 3 litra/24 sata
- za novorođenčad, odojčad i decu: 20 do 100 mL tokom 24 sata i po kg telesne mase, zavisno od uzrasta i ukupne telesne mase.

Maksimalna brzina infuzije
Maksimalnu brzinu infuzije treba prilagoditi u zavisnosti od kliničke slike pacijenta.

Kako bi se sprečio razvoj sindroma osmotske demijelinizacije, povećanje koncentracije natrijuma u serumu ne sme da prelazi 9 mmol/L/dan. Kao opšta preporuka, stopa korekcije od 4 do 6 mmol/L/dan adekvatna je u većini slučajeva, u zavisnosti od stanja pacijenta i pratećih faktora rizika (*videti odeljke 4.4, 4.8 i 4.9*).

Maksimalna dnevna doza
Maksimalna dnevna doza zavisi od potreba pacijenta za tečnošću i elektrolitima.

Ne treba prekoračiti dnevni unos tečnosti od 40 mL/kg telesne mase, odnosno približno 6 mmol natrijuma/kg telesne mase po danu.

Nedostatak natrijuma se može proceniti korišćenjem sledeće formule: deficit Na^+ (mmol) = (željeni nivo Na^+ - stvarni nivo Na^+) x kg telesne mase x 0,2 (ekstracelularni volumen je telesna masa u kg x 0,2). Kod odraslih, koncentracije natrijuma su 3 – 6 mmol natrijuma/kg telesne mase i klasifikovane su kao standardne, a za decu 3 – 5 mmol/kg telesne mase.

Svi dodatni gubici (usled povišene telesne temperature, proliva, povraćanja itd.) moraju se nadoknaditi prema volumenu i sastavu izgubljene tečnosti.

U slučaju primene velike zapremine ovog rastvora, treba razmotriti upotrebu izbalansiranog kristaloidnog rastvora sa smanjenim sadržajem hlorida kako bi se izbegla hiperhloremijska acidoza.

Starija populacija
U osnovi se primenjuje ista doza kao za odrasle, ali je potreban oprez kod pacijenata koji boluju od drugih bolesti, kao što su insuficijencija srca ili bubrega, koje su učestalije kod starijih pacijenata.

Pedijatrijska populacija
Brzina infuzije i maksimalna dnevna doza treba da budu prilagođene individualnim potrebama za vodom i elektrolitima, kao i uzrastu, telesnoj masi i kliničkoj slici pedijatrijskog pacijenta.

U slučaju teške dehidratacije, preporučuje se bolus od 20 mL/kg telesne mase u prvom satu terapije. Prilikom primene ovog rastvora, potrebno je uzeti u obzir ukupan dnevni unos tečnosti.

Doziranje, dužina primene, kao i način primene moraju biti u skladu sa odgovarajućim zahtevima za razblaženi/rastvoreni lek. Preporučuje se primena 50 do 250 mL ovog rastvora po dozi kada se koristi kao rastvarač za kompatibilne lekove i elektrolite.

Način primene
Intravenska upotreba.
Za vlaženje zavoja.

Za uputstva o pripremi i primeni rastvora u slučaju dodavanja kompatibilnog leka, videti Sažetak karakteristika leka i Uputstvo za lek, leka koji se dodaje. Videti i odeljke 6.2 i 6.6.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Hiperhidratacija.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Posebnu pažnju treba obratiti pri primeni natrijum-hlorid, 9 g/L, rastvora za infuziju kod pacijenata sa:
- hipokalemijom
- hipernatremijom
- hiperhloremijom
- bolestima koje zahtevaju ograničen unos natrijuma (npr. srčana insuficijencija, generalizovani ili periferni edem, plućni edem, hipertenzija, preeklampsija, teška bubrežna insuficijencija, hiperaldosteronizam, istovremena primena lekova koji uzrokuju zadržavanje natrijuma, *videti odeljak 4.5*).

Klinički status pacijenta i laboratorijske parametre (koncentracija elektrolita u krvi i urinu, promena balansa tečnosti i acido-bazna ravnoteža) treba pratiti na adekvatan način, posebno tokom primene većih volumena ovog rastvora.

Kako bi se sprečio razvoj sindroma osmotske demijelinizacije, povećanje koncentracije natrijuma u serumu ne sme da prelazi 9 mmol/L/dan. Kao opšta preporuka, stopa korekcije od 4 do 6 mmol/L/dan adekvatna je u većini slučajeva, u zavisnosti od stanja pacijenta i pratećih faktora rizika.

Treba voditi računa da ne dođe do hiperhidratacije usled predoziranja. Kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom ili teškom bubrežnom insuficijencijom treba uzeti u obzir povećani rizik od hiperhidratacije i prilagoditi doziranje.

Infuzija velikog volumena mora se koristiti pod posebnim nadzorom kod pacijenata sa srčanom ili plućnom insuficijencijom i kod pacijenata sa neosmotskim oslobađanjem vazopresina (uključujući SIADH), zbog rizika od hiponatremije stečene u bolnici (*videti ispod*).

Hiponatremija
Pacijenti sa neosmotskim oslobađanjem vazopresina (npr. kod akutnih bolesti, bola, postoperativnog stresa, infekcija, opekotina i bolesti CNS-a), pacijenti sa oboljenjima srca, jetre i bubrega i pacijenti koji su izloženi agonistima vazopresina (*videti odeljak 4.5*), posebno su izloženi riziku od pojave akutne hiponatremije nakon infuzije hipotoničnih tečnosti.

Akutna hiponatremija može dovesti do akutne hiponatremijske encefalopatije (cerebralni edem) koju karakterišu glavobolja, mučnina, napadi, letargija i povraćanje. Pacijenti sa cerebralnim edemom imaju poseban rizik od teškog, ireverzibilnog i po život opasnog oštećenja mozga.

Deca, žene u reproduktivnom periodu i pacijenti sa smanjenom cerebralnom komplijansom (npr. meningitis, intrakranijalno krvarenje, cerebralna kontuzija i edem mozga) su posebno izloženi riziku od teškog i po život ugrožavajućeg edema mozga uzrokovanog akutnom hiponatremijom.

Pedijatrijska populacija
Kod prevremeno rođene dece (prematurusa) i novorođenčadi može doći do preteranog zadržavanja natrijuma usled nerazvijene funkcije bubrega. Zbog toga se kod prematurusa i novorođenčadi ponavljanje infuzije fiziološkog rastvora može dati samo nakon određivanja koncentracije natrijuma u serumu.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Lekovi koji dovode do pojačanog dejstva vazopresina:
Dole navedeni lekovi pojačavaju dejstvo vazopresina, što dovodi do smanjenog renalnog izlučivanja vode bez elektrolita i može da poveća rizik hiponatremije stečene u bolnici nakon neadekvatno izbalansiranog lečenja i.v. tečnostima (*videti odeljke 4.2, 4.4, i 4.8*).

- Lekovi koji stimulišu oslobađanje vazopresina, uključuju:
  hlorpropramid, klofibrat, karbamazepin, vinkristin, selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina, 3,4-metilenedioksi-N-metamfetamin, ifosfamid, antipsihotici, narkotici.

- Lekovi koji potenciraju dejstvo vazopresina, uključuju:
  hlorpropramid, nesteroidne aniinflamatorne lekove (NSAIL), ciklofosfamid.

- Analozi vazopresina, uključuju:
  dezmopresin, oksitocin, vazopresin, terlipresin.

Drugi lekovi koji povećavaju rizik od hiponatremije takođe uključuju diuretike i antiepileptike, kao što je okskarbazepin.

Interakcije povezane sa unosom natrijuma

Kombinacije koje se ne preporučuju: (*videti odeljak 4.4*)
Kortikosteroidi, nesteroidni antiinflamatorni lekovi i karbenoksolon povezani su sa retencijom natrijuma i vode (uz pojavu edema i hipertenzije).

Savetuje se oprez kod pacijenata na terapiji litijumom. Natrijum-hlorid može povećati renalni klirens litijuma.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Postoje ograničeni podaci o primeni ovog leka kod trudnica. Ti podaci ne ukazuju na direktna ili indirektna štetna dejstva ovog leka, s obzirom na reproduktivnu toksičnost (*videti odeljak 5.3*).

Budući da su koncentracije natrijuma i hlorida slične onima u ljudskom organizmu, ne očekuju se nikakva štetna dejstva ako se lek primenjuje onako kako je indikovano. Stoga se lek Natrii chloridi infundibile HF može primenjivati onako kako je indikovano.

Ipak, potreban je oprez u prisustvu preeklampsije (*videti odeljak 4.4*).

Lek Natrii chloridi infundibile HF treba primenjivati sa posebnim oprezom kod trudnica tokom porođaja, naročito u odnosu na koncentraciju natrijuma u serumu ukoliko se primenjuje u kombinaciji sa oksitocinom (*videti odeljke 4.4, 4.5 i 4.8*).

Dojenje

Budući da su koncentracije natrijuma i hlorida slične onima u ljudskom organizmu, ne očekuju se nikakva štetna dejstva ako se lek primenjuje onako kako je indikovano. Ovaj lek može se primenjivati tokom dojenja, ako je potrebno.

Plodnost
Nema podataka.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Natrii chloridi infundibile HF nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjena dejstva su prema učestalosti podeljena na: veoma česta (≥ 1/10), česta (≥ 1/100 do < 1/10), povremena (≥ 1/1000 do < 1/100), retka (≥ 1/10000 do <1/1000) i nepoznata (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Poremećaji metabolizma i ishrane
Pri primeni rastvora elektrolita, zabeležena su sledeća neželjena dejstva:
- hiperhidratacija i srčana insuficijencija kod pacijenata sa srčanim poremećajima ili plućnim edemom (veoma često)
- poremećaji elektrolita (veoma često)
- edem usled preopterećenja vodom/natrijumom (nepoznata učestalost)
- hiponatremija stečena u bolnici* (nepoznata učestalost).

Poremećaji nervnog sistema
- akutna hiponatremijska encefalopatija* (nepoznata učestalost).

*Hiponatremija stečena u bolnici može izazvati ireverzibilna oštećenja mozga i smrt, usled razvoja akutne hiponatremijske encefalopatije, nepoznate učestalosti (*videti odeljke 4.2, 4.4, 4.5*).

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene (nepoznata učestalost)
Neželjene reakcije mogu biti posledica tehnike primene, a uključuju febrilne reakcije, infekciju i bol na mestu primene, lokalnu reakciju, iritaciju vena, vensku trombozu ili flebitis koji se šire od mesta injekcije i ekstravazaciju.

Ispitivanja (česta)
Razblaženje kod velikih doza često dovodi do sličnih efekata i u razređivanju komponenata krvi, npr. faktora koagulacije i drugih proteina plazme, kao i do smanjene vrednosti hematokrita.

Kada se 0,9% rastvor natrijum-hlorida primenjuje kao rastvarač za injekcione oblike drugih lekova, priroda dodate supstance/leka odrediće verovatnoću pojave bilo kojih drugih neželjenih dejstava.

U slučaju pojave neželjenih dejstava, primenu infuzije treba prekinuti.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi i znaci
Predoziranje natrijum-hlorid, 9 g/L, rastvorom za infuziju može dovesti do hipervolemije sa zategnutom kožom, venske staze, plućnog ili cerebralnog edema, kao i poremećaja u elektrolitnoj i acido-baznoj ravnoteži.

Brzo povećanje koncentracija natrijuma u serumu kod pacijenata sa hroničnom hiponatremijom može dovesti do sindroma osmotske demijelinizacije (*videti odeljak 4.4*).

Prvi znaci predoziranja mogu biti žeđ, konfuzija, preznojavanje, glavobolja, slabost, somnolencija ili tahikardija. U slučaju teške hipernatremije može doći do hipertenzije ili hipotenzije, respiratornog kolapsa ili kome.

Terapija predoziranja
U ovim slučajevima, infuziju treba odmah prekinuti i primeniti neki od brzodelujućih diuretika (npr. furosemid), kako bi se povećala renalna eliminacija i postigao odgovarajući negativni bilans uz pažljivo praćenje elektrolita u plazmi i acido-bazne ravnoteže.

U slučaju pojave oligurije ili anurije, neophodno je uklanjanje tečnosti hipertoničnom hemofiltracijom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: sredstva za zamenu krvi i perfuzioni rastvori; rastvori elektrolita

ATC šifra: B05XA03

Mehanizam dejstva
Natrijum je osnovni katjon ekstracelularnog prostora koji reguliše njegov volumen zajedno sa različitim anjonima. Natrijum i kalijum su osnovni nosioci bioelektričnih procesa u organizmu.

Normalne serumske koncentracije natrijuma su u rasponu od 135 do 145 mmol/L, a hlorida od 95 do 105 mmol/L. Hlorid je uglavnom ekstracelularni anjon prisutan u malim koncentracijama u kostima, a u velikim koncentracijama nalazi se u nekim komponentama vezivnog tkiva, kao što je kolagen. Intracelularna koncentracija hlorida je velika u eritrocitima i sluzokoži želuca. Koncentracija natrijuma usko je povezana sa metabolizmom vode. Svako odstupanje od fiziološke koncentracije natrijuma u plazmi istovremeno utiče na hidratacijski status organizma.

Nezavisno od osmolarnosti seruma, povećana koncentracija natrijuma u organizmu ukazuje na povećanu količinu vode, dok je smanjena koncentracija natrijuma povezana sa smanjenim volumenom telesnih tečnosti. Ukupni sadržaj natrijuma u organizmu iznosi oko 4 mol (92 g). Otprilike 97% natrijuma se nalazi u ekstracelularnoj tečnosti, a svega 3% je smešteno intracelularno.

Bubrezi su glavni regulatori ravnoteže natrijuma i vode. Uz pomoć hormonskih kontrolnih mehanizama (sistem renin-angiotenzin-aldosteron, antidiuretski hormon) i atrijalnog natriuretskog peptida, odgovorni su uglavnom za održavanje volumena i sastava ekstracelularne tečnosti.

Natrijum-hlorid, 9 g/L, rastvor za infuziju je izotoničan rastvor. Nakon primene, raspodeljuje se i u međućelijski (2/3 ukupnog volumena) i u intravaskularni (1/3 ukupnog volumena) prostor. Zbog toga je hemodinamski efekat rastvora samo kratkotrajan.

Joni hlora se izmenjuju sa hidrogenkarbonatom u tubularnom sistemu bubrega i tako su uključeni u održavanje acido-bazne ravnoteže.

5.2. Farmakokinetički podaci

Katjoni natrijuma i anjoni hlora su najznačajniji ekstracelularni elektroliti. Održavanje normalne ravnoteže natrijuma esencijalno je za održavanje odgovarajućeg volumena krvi i raspodelu vode u organizmu. Homeostaza tečnosti reguliše se različitim, međusobno povezanim mehanizmima. Zdrav organizam reguliše promet unete vode i natrijuma prilagođavanjem izlučivanja, u šta su uključeni bubrezi, nadbubrežna žlezda, pluća i simpatikus.

Mehanizmi za ravnotežu vode u organizmu su povezani sa katjonima natrijuma. Zbog toga, poremećaji homeostaze vode uzrokuju promene u koncentraciji natrijuma i obratno. Osim toga, natrijum je uključen u sve bioelektrične procese, kao i u funkciju brojnih enzimskih sistema.

Kod zdravih ispitanika, oko 60% primenjenog volumena rastvora u obliku bolus infuzije izlazi iz vaskularnog prostora u roku od 20 minuta nakon infuzije. Dva sata nakon infuzije, unutar intravaskularnog prostora ostaje samo 20-25% od inicijalno infundiranog volumena.

Volumen raspodele natrijum-hlorid, 9 g/L, rastvora za infuziju iznosi 15% do 17% ukupne telesne mase.

<u>Distribucija</u>
Distribucija kristaloidnog rastvora u različite prostore zavisi od koncentracije natrijuma u određenom prostoru.

<u>Eliminacija</u>
Kristaloidi se izlučuju putem bubrega. Homeostaza hlorida povezana je sa koncentracijom natrijuma i kalijuma. Joni hlora se izmenjuju sa bikarbonatom u sistemu tubula i učestvuju u održavanju acidobazne ravnoteže tela. Zajedno sa natrijumom, hlorid održava i osmotski pritisak u ekstracelularnoj tečnosti, s obzirom na to da je njihov doprinos ukupnoj osmolarnosti ekstracelularnog prostora oko 80%. Hloridi, takođe, igraju veoma važnu ulogu u razvoju membranskog potencijala.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

S obzirom na to da je natrijum-hlorid sastavni deo fizioloških komponenata u plazmi životinja i ljudi, pretklinički podaci o njegovoj bezbednosti kod životinja nisu relevantni.

U uslovima kliničke primene ne treba očekivati toksična dejstva kada se lek koristi u skladu sa preporukama.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Hlorovodonična kiselina
Natrijum-hidroksid
Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

Pre dodavanja drugog leka potrebno je proveriti podatke o kompatibilnosti u Sažetku karakteristika leka, odnosno Uputstva za lek, leka koji se dodaje.
Ako ne postoje studije kompatibilnosti sa određenim lekom, natrijum-hlorid, 9 g/L, rastvor za infuziju ne treba mešati sa tim lekom.
Pre dodavanja lekova u rastvor za infuziju, treba voditi računa o rastvorljivosti i stabilnosti dodatog leka, obzirom na pH leka Natrii chloridi infundibile HF, 9 g/L, rastvor za infuziju (pH: 4,5 – 7,0).

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe pre prvog otvaranja: 3 godine.
Rok upotrebe nakon prvog otvaranja: upotrebiti odmah.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati na temperaturi do 25°C.
Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je plastična boca od polietilena niske gustine (LDPE) u kojem se nalazi 500 mL rastvora za infuziju.
Unutrašnje pakovanje je istovremeno i spoljašnje pakovanje. Uz bocu je priloženo Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Pre upotrebe vizuelno pregledati rastvor u pakovanju. Ne koristiti ako je pakovanje oštećeno. Treba koristiti samo bistar i bezbojan rastvor bez vidljivih čestica.
Rastvori bez konzervansa su namenjeni samo za jednokratnu upotrebu.
Lek treba primeniti odmah nakon otvaranja.

Za doziranje i način primene videti odeljak 4.2.

Ako se dodaju drugi lekovi, treba obratiti pažnju na potpuno mešanje i kompatibilnost. Pri mešanju sa drugim lekovima treba voditi računa o inkompatibilnostima proveravajući moguću promenu boje i/ili stvaranje taloga, netopljivog kompleksa ili kristala. Za podatke o inkompatibilnosti videti odeljak 6.2.
Za uputstva o pripremi i primeni rastvora u slučaju dodavanja kompatibilnog leka, pogledati Sažetak karakteristika leka i Uputstvo za lek, leka koji se dodaje. Dodavanje drugih lekova mora se vršiti pod aseptičnim uslovima.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC
Beogradski put bb, Vršac

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-02276-21-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 02.02.1976.
Datum poslednje obnove dozvole: 04.04.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

April, 2022.