

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

КАРДЕНОР (CARDENOR) 4 mg/4 mL, концентрат за раствор за инфузија.

КАРДЕНОР (CARDENOR) 25 mg/25 mL, концентрат за раствор за инфузија.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Активна супстанција:

Една ампула од 4 mL содржи 8 mg норепинефрин тартарат (еквивалентно на 4 mg норепинефрин база).

Една вијала од 25 mL содржи 50 mg норепинефрин тартарат (еквивалентно на 25 mg норепинефрин база).

Експципиенси:

Ампула од 4 mL:

натриум хлорид.....34,52 mg

натриум метабисулфит..... 4 mg

Вијала од 25 mL:

натриум хлорид.....215.75 mg

натриум метабисулфит..... 25 mg

За целосна листа на експципиенси видете дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Концентрат за раствор за инфузија.

Стерилен, бистар, безбоен до жолтеникав воден раствор, без видливи честички.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

Индииран е за употреба како итна мерка за враќање на крвниот притисок на нормално ниво во случаи на акутна хипотензија.

4.2 Дозирање и начин на администрација

Дозирање

Возрасни

Почетна брзина на инфузија:

Кога е дилуиран како што се препорачува во дел 6.6. (концентрацијата на подготвената инфузија е 40 mg/L норепинефрин база (80 mg/L норепинефрин тартарат)), почетната брзина на инфузија, при телесна тежина од 70 kg, треба да изнесува помеѓу 10 mL/час и 20 mL/час (0.16 до 0.33 mL/min). Тоа е еквивалентно на 0.4 mg/час до 0.8 mg/час норепинефрин база (0.8 mg/час до 1.6 mg/час норепинефрин тартарат). Одредени лекари можеби би избрале да започнат со пониска почетна брзина на инфузија од 5 mL/час (0.08 mL/min), еквивалентно на 0.2 mg/час норепинефрин база (0.4 mg/час норепинефрин тартарат).

Титрација на доза:

Штом ќе биде поставена инфузија на норепинефрин, дозата треба да се титрира во чекори од 0.05-0.1 $\mu\text{g/kg/min}$ на норепинефрин база, во согласност со забележаниот ефект на покачување на притисокот. Постои голема индивидуална варијација кај потребната доза за постигнување и одржување нормотензија. Целта треба да биде воспоставување на низок нормален систолен крвен притисок (100-120 mm Hg) или постигнување соодветен среден артериски крвен притисок (повисок од 65-80 mm Hg – зависно од состојбата на пациентот).

Карденор раствор за инфузија 40 mg/литар (40 $\mu\text{g/mL}$) норепинефрин база			
Тежина на пациентот	Дозирање ($\mu\text{g/kg/min}$) норепинефрин база	Дозирање (mg/час) норепинефрин база	Брзина на инфузија (mL/час)
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

Одредени лекари може да преферираат дилуција до друга концентрација. Ако се користи дилуција до концентрација различна од 40 mg/l, треба внимателно да се провери пресметката на брзина на инфузија пред почеток на лекувањето.

Нарушување на бубрежната и хепаталната функција:

Нема искуство од лекување на пациенти со нарушена функција на бубрезите или на црниот дроб.

Повозрасни пациенти:

Како за возрасни, но видете дел 4.4.

Педијатриска популација

Не се препорачува.

Времетраење на лекувањето и мониторинг

Терапијата со норепинефрин треба да биде продолжена се додека е индицирана поддршка со вазоактивни лекови. Пациентот, како и притисокот, треба внимателно да се следи за време на терапијата.

Повлекување на терапијата:

Инфузијата на норепинефрин треба постепено да се намалува, бидејќи наглото повлекување може да доведе до акутна хипотензија.

Начин на администрација:

За интравенска администрација.

Начин на употреба:

Се употребува како дилуиран раствор преку централен венски катетер. Инфузијата треба да се дава со контролирана брзина со помош на шприц пумпа, инфузиона пумпа или бојач на капки.

За упатство за дилуирање на лекот пред употреба, видете го делот 6.6.

4.3 Контраиндикации

Пречувствителност на норепинефрин тартарат или на било кој од експонентите, наведени во дел 6.1.

Да не се користи недилуиран раствор.

Да не се користи со циклопропан или халотан анестетици. За интеракциите видете дел 4.5.



4.4 Посебни мерки на претпазливост и предупредувања

Норепинефрин треба да аплицираат само здравствени работници со искуство за неговата употреба.

Норепинефрин не треба да се дава на пациенти кои имаат хипотензија како резултат на дефицит на крвниот волумен, освен како итна мерка, со цел да се одржи коронарната и церебрална перфузија, додека да се комплетира замената на крвен волумен.

Повозрасните пациенти може да бидат особено чувствителни на ефектите на норепинефрин, поради почеста појава на промени во хепаталната, реналната или срцевата функција, истовремено други заболувања или примена на други лекови.

Ако норепинефрин континуирано се администрира со цел да се одржи крвниот притисок, во отсуство на замена на крвен волумен, може да се појави следното: тешка периферна и висцерална вазоконстрикција, намалена ренална перфузија и излучување на урина, слаба системска циркулација и покрај „нормалниот“ крвен притисок, хипоксија на ткивата и лактатна ацидоза. Замената за крвен волумен може да се администрира пред и/или истовремено со овој лек. Сепак, ако за зголемување на крвниот волумен е индицирано давање на крв или крвна плазма, тоа треба да се администрира одвоено (пр. ако се дава истовремено, да се користи Y-цевка или индивидуален контејнер).

Особено внимание е потребно кај пациенти со коронарна, мезентерична или периферна васкуларна тромбоза, бидејќи норепинефрин може да ја зголеми исхемијата и да го прошири регионот на инфарктот. Исто така, треба да се внимава кај пациенти со хипотензија по миокарден инфаркт, кај пациенти со Prinzmetal-ова ангина и кај пациенти со дијабетес, хипертензија и хипертироидизам.

Норепинефрин треба внимателно да се употребува кај пациенти кои покажуваат длабока хипоксија или хиперкарбија.

Норепинефрин треба да се употребува заедно само со соодветна замена на крвен волумен. За време на инфузијата со норепинефрин, треба често да се проверуваат крвниот притисок и брзината на проток, со цел да се избегне хипертензија.

Екстравазација на растворот може да предизвика локална некроза на ткивото. Местото на инфузија треба редовно да се проверува. Ако дојде до екстравазација, инфузијата треба да биде прекината, а во зафатениот дел да се инфилтрира фентоламин, без одложување.

Продолжената употреба на кој било моќен вазопресорен лек може да доведе до намалување на волуменот на плазма, што следствено треба да се корегира со соодветна течност и заменска терапија со електролити. Ако плазматскиот волумен не се корегира, по прекин на инфузијата може да се јави хипотензија или крвниот притисок да биде на ниво на ризик од сериозна периферна и висцерална вазоконстрикција (пр. намалена бубрежна перфузија), со намалување на протокот на крв и ткивна перфузија, со последователна хипоксија на ткивото и млечна ацидоза, како и можна исхемична повреда.

Инфузијата со норепинефрин треба постепено да се прекине, бидејќи ненадејниот прекин може да предизвика катастрофален пад на крвниот притисок.

Лекот треба секогаш пред употреба да се провери визуелно и да не се дава доколку се присутни честички или промена на бојата.

Експииенси со познат ефект

Карденор содржи како експииенс натриум метабисулфит, кој може да предизвика сериозни реакции на хиперсензитивност и бронхоспазам.

Ампулата од 4 ml содржи помалку од 1 mmol (23 mg) натриум по ампула. Практично е „без натриум“.

Вијалата од 25 ml содржи 90.96 mg натриум. Тоа треба да се земе во предвид кај пациенти кои се на диета со контролиран внес на натриум.

Но, лекот може да се разређува со раствори кои содржат натриум (видете дел 4.2 и 6.6), што треба да се земе во предвид за вкупниот внес на натриум кај пациентот, од сите извори.

4.5 Интеракција со други лекови и други форми на интеракција

Не се препорачува употреба на норепинефрин со инхалаторни халогени анестетици, инхибитори на моноамино оксидаза, линезолид, трициклични антидепресиви, адренергично-серотонинергични лекови или било кој друг кардио-сензитивизирачки агенс, бидејќи тоа може да резултира со сериозна, продолжена хипертензија и можни аритмии.

4.6 Фертилитет, бременост и лактација

Бременост



Норепинефрин може да ја наруши плацентарната перфузија и да предизвика фетална брадикардија. Исто така, може да покаже контрактилен ефект врз матката и да доведе до фетална асфиксија во подоцнежна бременост. Затоа, треба да се проценат овие можни ризици за фетусот, наспроти потенцијалната придобивка за мајката.

Доење

Не се достапни информации за употреба на норепинефрин за време на лактација.

4.7 Влијание врз способноста за возење и управување со машини

Нема наведени.

4.8 Несакани дејства

Класа на органски системи	Несакано дејство
Психијатриски нарушувања	Анксиозност
Нарушувања на нервниот систем	Главоболка
Кардиолошки нарушувања	Аритмија (кога се употребува заедно со кардиолошки сензитирачки агенси), брадикардија, стрес кардиомиопатија
Васкуларни нарушувања	Хипертензија, периферна исхемија, вклучително гангрена на екстремитетите, пад на волуменот на плазмата по продолжена употреба
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	Диспнеја
Општи нарушувања и состојби на местото на употреба	Некроза по екстравазација на местото на инјектирање

Пријавување на несаканите реакции

Несаканите дејства од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Предозирањето може да доведе до сериозна хипертензија, рефлексна брадикардија, значително зголемување на периферниот отпор и намалување на излез од срцето. Тоа може да биде придружено со силна главоболка, фотофобија, ретростернална болка, бледило, интензивно потење и повраќање. Во случај на предозирање, треба да се прекине терапијата и да се започне со соодветна корективна терапија.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Адренергични и допаминергични агенси, АТС код: C01CA03

Васкуларните ефекти кај дози кои вообичаено се користат клинички се резултат на симултана стимулација на алфа и бета адренергичните рецептори во срцето и васкуларниот систем. Освен на срцето, дејството е предоминантно на алфа рецепторите. Тоа резултира со зголемување на силата (и во отсуство на вагална инхибиција, во брзината) на миокардната контракција. Периферниот отпор се зголемува и дијастолниот и систолниот притисок се покачуваат.

Покачувањето на крвниот притисок може да предизвика рефлексно намалување на пулсот. Вазоконстрикцијата може да доведе до намален проток на крв во бубрезите, црниот дроб, кожата и мазните мускули. Локалната вазоконстрикција може да предизвика хемостаза и/или некроза.

Ефектот врз крвниот притисок исчезнува 1-2 минути по прекилот на инфузијата.

5.2 Фармакокинетски својства

Постигат два стереоизомери на норепинефрин. Во лекот е присутен биолошки активниот L-изомер.

Апсорпција:

- поткожно: слаба
- перорална: норепинефрин брзо се инактивира во гастроинтестиналниот систем по перорална администрација
- по интравенска администрација, норепинефрин има плазматски полуживот 1-2 минути.

Дистрибуција:

Норепинефрин брзо се отстранува од плазмата со комбинација на клеточно ре-преземање и метаболизмот. Не ја минува крвно-мозочната бариера.



Биотрансформација:

- метилација од страна на катехол-о-метилтрансфераза
- деаминација од страна на моноамино оксидаза (МАО)
- како краен метаболит од двете постапки се добива 4-хидрокси-3-метоксиманделична киселина
- средните метаболити вклучуваат норметанефрин и 3,4-дихидроксиманделична киселина.

Елиминација:

до 16% од интравенската доза се излачува непроменета во урината. Главно се елиминира како глюкуронидни и сулфатни конјугати на метаболитите преку урината.

5.3 Предклинички безбедносни податоци

Повеќето од несаканите дејства кои се припишуваат на симпатомиметиците се резултат на прекумерна стимулација на симпатичкиот нервен систем преку различни адренергични рецептори.

Норепинефрин може да ја наруши плацентарната перфузија и да предизвика фетална брадикардија. Исто така, може да покаже контрактилен ефект врз матката и да доведе до фетална асфиксија во подоцнежна бременост.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

6.1 Листа на ексципиенси

натриум хлорид

натриум метабисулфит

10% тартарна киселина (за прилагодување на pH)

вода за инјекции

6.2 Инкомпатибилност

Норепинефрин е некомпатибилен со алкални раствори или оксидативни супстанции, барбитурати, хлорфенирамин, хлоротијазид, нитрофурантоин, новобиоцин, фенитоин, натриум бикарбонат, натриум јодид, стрептомицин.

За повеќе информации, видете дел 6.6.

6.3 Рок на употреба

24 месеци

Треба да се дилуира веднаш по отворање на ампулата или вијалата. По дилуција со наведените раствори, растворот е стабилен на температура до 25°C 24 часа.

6.4 Посебни мерки на претпазливост при чување

Да се чува во на собна температура под 25°C, заштитен од директна сончева светлина, до истек на рокот на употреба.

За условите на чување по дилуција, видете дел 6.3.

6.5 Природа и содржина на пакувањето

Карденор 4mg/4mL:

Безбојна стаклена ампула, од стакло тип I, со 4 ml раствор, во картонска кутија.

Пакувањето содржи 10 стаклени ампули x 10ml.

Карденор 25mg/25mL:

Кафена стаклена вијала, од стакло тип I, со 25 ml раствор, во картонска кутија.

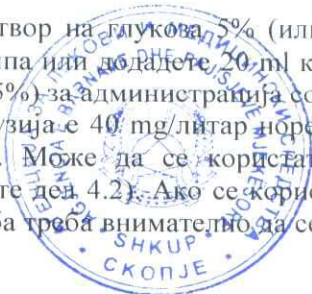
Пакувањето содржи 1 стаклена вијала x 25 ml.

6.6. Посебни мерки на претпазливост при ракување и отстранување на лекот

Инструкции за разредување:

Разредете пред употреба со раствор на гликоза 5% или раствор на натриум хлорид 9 mg/ml (0,9%) со гликоза 5%.

Се подготвува така што се додава или 2 ml концентрат на 48 ml раствор на гликоза 5% (или натриум хлорид 9 mg/ml (0,9%) со гликоза 5%) за администрација со шприц пумпа или додате 20 ml концентрат во 480 ml раствор на гликоза 5% (или хлорид 9 mg/ml (0,9%) со гликоза 5%) за администрација со бројач на капки. И во двата случаи, крајната концентрација на растворот за инфузија е 40 mg/литар норепинефрин база (што е еквивалентно на 80 mg/литар норепинефрин тартарат). Може да се користат и други разредувања, различни од наведената концентрација 40 mg/литар (видете дел 4.2). Ако се користат други разредувања, различни од 40 mg/литар норепинефрин база, пред употреба треба внимателно да се пресмета брзината на инфузија.



Неискористениот лек или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со локалната регулатива.

7. ИМЕ И АДРЕСА НА НОСИТЕЛОТ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА ПРОМЕТ

РИФАМ доо, ул.„Мара Угриноска“ бр.144, Гостивар

8.БРОЈ И ДАТУМ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

Карденор 4mg/4mL:

Карденор 25mg/25mL:

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ / ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јули 2021

