

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CARDENOR 25mg/25ml İV İnfüzyon İçin Konsantr Çözelti İçeren Flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

25 mL çözelti içeren bir flakon 50 mg norepinefrin tartarat (25 mg norepinefrin baza eşdeğer) içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür..... 215.75 mg

Sodyum metabisülfid..... 25 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

İnfüzyon için konsantr çözelti.

Steril, berrak, renksiz-sarımtırak, partikülsüz sulu çözeltidir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLERİ

4.1. Terapötik endikasyonlar

Septik şok durumunda kan dolaşımında stabil durum elde edilemediği takdirde kullanır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji /Uygulama sıklığı ve süresi:

CARDENOR sadece uzmanlaşmış tıbbi personel tarafından uygulanmalıdır.

CARDENOR intravenöz kullanım içindir.

CARDENOR, 50mg/25ml norepinefrin tartarat içermektedir. Doz epinefrin baz üzerinden hesaplanır. Norepinefrin tartaratın 2 mg'ı 1 mg norepinefrin baza eşdeğerdir, dolayısıyla her flakonda 25 mg norepinefrin baz bulunmaktadır.

Tansiyonun stabil hale getirilmesinde en iyi yöntem intravenöz infüzyonla uygulamadır.

Ciltte ya da ekstremitelerde oluşabilecek iskemi nekrozu engellemek için infüzyon, uygun genişlikteki damara, doğru yerleştirilmiş branule veya santral venöz girişi kullanılarak uygulanmalıdır.

Yetişkinlerde:

İnfüzyonun Başlangıç Oranı:

Bölüm 6.6'da önerildiği gibi seyreltildiğinde [hazırlanan infüzyonun konsantrasyonu 40 mg/litre norepinefrin baz (=80 mg/litre norepinefrin tartarat)] 70 kg vücut ağırlığı için infüzyonun başlangıç oranı 10 -20 ml/saat (0.16 – 0.33 ml/dk) arasında olmalıdır. Bu doz 0.4 – 0.8 mg/saat norepinefrin baz'a eşittir (0.8 mg/saat – 1.6 mg/saat norepinefrin tartarat). Bazı sağlık personelleri, 0.2 mg/saat norepinefrin baza (0.4 mg/saat norepinefrin tartarat) eşit olacak şekilde, 5 ml/saat'lik (0.08 ml/dk) daha düşük infüzyon başlangıç dozlarını uygulamak isteyebilir.

Not: Hacim azalması ve asidoz, norepinefrinin etkisini azaltır, bu nedenle mümkün olan en kısa sürede dengelenmelidir.

Doz Titrazyonu:

Norepinefrin infüzyonu bir kez belirlendikten sonra, gözlenen etkiye göre norepinefrin baz 0.05 – 0.1 µg/kg/dk'lık adımlarla titre edilebilir. Normal kan basıncını elde etmek ve korumak için gerekli doz kişiden kişiye büyük oranda değişir. Amaç, düşük normal sistolik kan basıncını (100 – 120 mm Hg) elde etmek ya da yeterli ortalama arteriyel kan basıncını elde etmek olmalıdır (65 – 80 mm Hg'den yüksek – hastanın durumuna bağlı olarak).

Norepinefrin İnfüzyon Solüsyonu			
40 mg/litre (40 µg/ml) norepinefrin baz			
Hastanın Ağırlığı	Pozoloji (µg/kg/dk) norepinefrin baz	Pozoloji (mg/saat) norepinefrin baz	İnfüzyon Oranı (ml/saat)
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

Bazı sağlık personelleri başka konsantrasyonlara seyreltmeyi tercih edebilir. 40 mg/l'den başka dozlara seyreltme yapılacaksa, tedaviye başlanmadan 6nce infüzyon oranının doğru hesaplandığından emin olunmalıdır.

Tedavi Süresi ve Gözlem:

Norepinefrin tedavisi, yeterli kan basıncı ve doku perfüzyonu elde edilene kadar devam ettirilmelidir. Bazı miyokard infarktüs sonucu vasküler çöküş olgularında, tedavinin 6 güne kadar devam ettirilmesi gerekebilir.

Kan basıncı kontrolü:

Başlangıç dozunun kan basıncına etkisi çok dikkatle gözlenmelidir ve akış hızı istenilen kan basıncını elde etmek ve korumak için ayarlanmalıdır. Hipertansiyonu önlemek için infüzyon akış hızı sık sık kontrol edilmelidir ve hasta infüzyon sırasında asla yalnız bırakılmamalıdır.

Kan basıncı, norepinefrin infüzyon uygulanması başladıktan sonra, beklenen etki gözlenene kadar kan basıncı her 2 dakikada bir, daha sonra da ilaç infüze edilirken her 5 dakikada bir kontrol edilmelidir. Kan basıncı, hastanın normal kan basıncından biraz daha yüksek olmalıdır.

Ekstravazasyondan dolayı olan iskeminin tedavisi:

İlacın damar dışına sızıntısı sırasında veya damar dışına enjeksiyonda, kan damarlarında ilacın vazokonstrüktif etkisinden kaynaklanan bir doku harabiyeti meydana gelebilir. Enjeksiyon alanı mümkün olduğunca hızlı bir şekilde, 5-10 mg fentolamin mezilat içeren fizyolojik tuz çözeltisiyle yıkanmalıdır.

Bu amaçla, ince enjektör iğneli bir şırınga kullanılmalı ve lokal olarak enjekte edilmelidir.

Flakonlar kullanılmadan evvel görsel olarak kontrol edilmeli ve eğer partikül varlığı ve renk değişikliği görülürse kullanılmamalıdır.

Tedavinin Kesilmesi:

Tedavi sonlandırılacağı zaman, akut hipotansiyon gelişmemesi için infüzyon oranı yavaş yavaş azaltılmalı ve aniden kesilmemelidir. Hasta dikkatlice gözlenmelidir, eğer kan basıncı aniden hızla düşerse, tedaviye devam edilmelidir. Sistolik kan basıncı 70 – 80 mm Hg'ya düşmeden, kan basıncını artırıcı tedaviye yeniden başlanmamalıdır. Bazı hastalarda, norepinefrin kesilmeden önce IV sıvıların ek olarak uygulanması gerekebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek /Karaciğer yetmezliği:

Norepinefrin'in farmakokinetiği renal veya hepatik hastalıklarla önemli derecede etkilenmez. Karaciğer ve böbrek gibi organlarda kan akımı düşebileceği için, karaciğer ve böbrek hastalarında semptomimetikler kullanılırken dikkat edilmelidir.

Pediyatrik Popülasyon:

Yeni doğanlarda norepinefrin'in özgül etkileri iyi şekilde belirlenmemiştir. Çocuklara norepinefrin verirken yetişkinlerdekine benzer şekilde dikkat edilmelidir. Başlangıç dozu olarak, kan basıncı kontrolüyle norepinefrin genellikle 0,05 µg/kg/dakika norepinefrin baz infüze edilebilir ve 0,5 µg/kg/dakika baza kadar artırılabilir.

Geriyatrik Popülasyon:

Yaşlılarda, özellikle de semptomimetik ajanlara ve norepinefrine duyarlı olanlarda, dikkatli kullanılmalıdır. Eğer norepinefrin geriyatrik hastalara uygulanacaksa, başlangıç dozu doz aralığının en düşük seviyesinde olmalıdır. Geriyatrik popülasyonda, genç bireylere göre böbrek, karaciğer ve kardiyovasküler fonksiyon bozuklukları ve eşlik eden hastalıklar ya da diğer ilaç tedavileri daha yaygın olduğu için hasta çok daha dikkatli gözlem altında tutulmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

CARDENOR aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

Norepinefrine veya CARDENOR'un içeriğindeki diğer yardımcı maddelere aşırı duyarlılık durumlarında kontrendikedir. CARDENOR yardımcı madde olarak sodyum metabisülfite içerir. Bu nadiren ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonlarına ve bronkospazma neden olabilir. Sülfite aşırı hassasiyeti olanlarda (özellikle astım hastalarında) CARDENOR kullanılmamalıdır.

- Hipertansiyon: Hipertansif hastalar CARDENOR'un presör etkilerine daha duyarlı olabilirler.
- Hipertroidizm: Böyle hastalar norepinefrinin etkilerine aşırı duyarlıdır ve düşük dozlarda toksisite meydana gelebilir.
- Prinzmetal Anjini: Bu hastalarda, koroner kan akımı miyokardiyal enfarktüse neden olabilecek süre ve büyüklükte düşebilir.
- Kan hacim eksikliğinden dolayı olan hipotansiyon.
- Hiperkapni, hipoksi ve tıkaçıcı vasküler hastalık.

- Norepinefrin kardiyak kasların eksitabilitesini artırabilir ve kalp odacığının hızlı ve düzensiz kontraksiyonlarına neden olabileceğinden CARDENOR, kloroform, siklopropan ve halotan anestezisi sırasında kontrendikedir.
- Hipertoni
- Feokromositoma,
- Dar açılı glokom,
- Rezidüel idrar ile prostat adenom,
- Paroksimal taşikardi,
- Yüksek frekanslı absolut aritmi,
- Ağır böbrek fonksiyon bozukluğu,
- Koroner ve kalp kası hastalıkları,
- Sklerotik vasküler değişiklikler,
- Kor pulmonale.

CARDENOR, intraarteriyel enjeksiyon olarak uygulanmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

- Alfa agonist özelliklerinden dolayı hipertansiyondan sakınmak için norepinefrin infüze edileceği zaman kan basıncı ve akış hızı uygulama süresince, istenen kan basıncı elde edilinceye kadar sık sık kontrol edilmelidir. Kan hacminin düşüşünden sakınmak için, norepinefrin sadece uygun kan hacim replasmanlarıyla birlikte kullanılmalıdır. Bunlar tedavinin sonunda hipotansiyonu indükleyebilir ve vazokonstriksiyon veya vasküler obstrüksiyona neden olabilir.
- Oksijen eksikliği veya kan karbonik gazların aşırı konsantrasyonlarında, CARDENOR kullanımı kardiyak ritm bozukluklarına (nabızın hızlanması veya kalbin koordine olmayan ve efektif olmayan kontraksiyonları) neden olabileceğinden CARDENOR doktor kararı olmadan kullanılmamalıdır.
- Noradrenalin ciddi bir doku tahriş edicisidir ve sadece çok seyreltilmiş çözeltileri kullanılmalıdır. Eğer mümkünse geniş bir venin içine merkezi olarak infüze edilmelidir ve ekstrasvazyondan kaçınmak için dikkat edilmelidir.
- Dengelenmeyen düşük plazma hacminde, hipoperfüzyon riski ile (örneğin, azalmış böbrek kan akımı) ciddi periferik ve viseral vazokonstriksiyona neden olabilir ve laktik

asidoz ile doku hasarı meydana gelebilir. CARDENOR uygulanmasından önce sıvı dengesi bu nedenle önemlidir.

- Ayrıca, dengesiz diyabetik metabolizma durumunda, hiperkalsemi ve hipokalemi'ye dikkat edilmelidir.
- Sol-sağ şant ile Konjenital kalp hastalığı olan hastalarda örn. ilerleyen foramen ovale atriyal septal defekt veya ventriküler septal defekt gibi, CARDENOR ile pulmoner vasküler dirençteki artışa bağlı olarak sağ-sol şant (Shuntumkehr, Eisenmenger reaksiyonu) meydana gelebilir.
- Hipertiroidizm, dar açılı glokom ve prostat hipertrofinde dikkatli kullanılmalıdır.
- Norepinefrin kullanımı, doping kontrollerinde pozitif sonuçlara neden olabilir. Ayrıca norepinefrin doping maddesi olarak kullanıldığında, sağlık için risk teşkil eder.
- CARDENOR yardımcı madde olarak sodyum metabisülfid içeriği nedeniyle, özellikle bronşiyal astım hastalarında aşırı duyarlılık reaksiyonları; kusma, ishal, hırıltılı solunum, akut astım atağı, bilinç kaybı ya da şok oluşabilir.
- Bu tıbbi ürün her flakonda 90.96 mg sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5.Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Uçucu halojenli anestezikler, halotan, enfluran, izofluran veya diğer narkotik inhalasyon anestezisi uygulanan hastalara, benzer şekilde aritmik durumlar için kalbi hassaslaştıran digital preparatları veya diüretikler gibi hipokalemiye yol açabilen ilaçlarla, trisiklik ve tetrasiklik antidepresanlarla, monoamin oksidaz (MAO) ve katekol-O-metil transferaz (COMT) inhibitörleri ve linezolid, adrenerjik – serotonerjik ilaçlar ile birlikte, CARDENOR'un eş zamanlı kullanımı kardiyak aritmi ve uzun süreli ciddi hipertansiyon nedeniyle önerilmez.

Norepinefrin aşağıdaki ilaçları alan hastalarda çok dikkatli kullanılmalıdır:

- Parasempatolitikler (örneğin atropin), atropin sülfat, norepinefrin'in neden olduğu refleks bradikardiyi bloklar,
- Bazı antihistaminikler (örn., difenhidramin, klorfeniramin),
- Guanetidin,
- Rezerpin,
- Metildopa,

- Levotiroksin,
- Karbazokrom,
- Ornipressin,
- Alkol,
- Teofillin ve yüksek dozlardaki türevleri.
- Lokal anesteziyelerle eş zamanlı kullanımı, karşılıklı etkileşiminin artmasına yol açabilir.
- Beta bloker veya fenotiyazinlerle eş zamanda kullanım, norepinefrinin presör etkisinin azalmasına sebep olur.
- Alfa-bloker (örneğin, fenoksibenzamin) ile birlikte kullanımı, norepinefrin etkisini tersine çevirebilir (kan basıncı azalır).
- Antidiyabetiklerin kan şekerini düşüren etkisi norepinefrin ile azalır.
- CARDENOR'un bileşiminde bulunan sodyum metabisülfid çok reaktif bir maddedir. Bu nedende CARDENOR Tiamin (B1 Vitamini) ile birlikte uygulandığında tiaminin azalacağı beklenebilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

CARDENOR'un doğum kontrol yöntemleri üzerine etkisi olup olmadığına dair herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonal/fetal gelişim ve/veya doğum, doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. Gebelerde kullanım için güvenliği kanıtlanmamıştır. Norepinefrin plasentadaki kan sirkülasyonunu azaltacağından, fötusun kalp ritminde yavaşlamaya neden olabilir. Ayrıca, uterus kasılma oranını artırabilir ve gebeliğin son döneminde fötusun boğulmasına neden olabilir. Bu nedenle, CARDENOR ancak dikkatli yarar-risk değerlendirmesinden sonra, mümkün olan en düşük dozda ve gözetim altında kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Norepinefrin anne sütüne geçer. Oral olarak çok az emilmesi ve ayrıca çok çabuk etkisini kaybetmesi nedeniyle, emzirmeye devam edilebilir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Norepinefrin ile hayvan reproduksiyon çalışmaları yapılmamıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Uygulanabilir değildir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Olası yan etkiler genellikle yüksek doz veya çok hızlı intravenöz uygulamanın sonucunda oluşur.

Bunlar; çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$) ve seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor, olarak sınıflandırılır.

Metabolizma hastalıkları

Bilinmiyor: Hiperglisemi, metabolik asidoz

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın olmayan: Baş ağrısı, dengesizlik ve korku hissi, titreme, huzursuzluk, kafa karışıklığı ve psikozlar.

Göz Hastalıkları

Yaygın olmayan: Akut glokom: iridokorn açısının kapanmasına anatomik olarak ön yatkınlığı olanlarda çok sıktır.

Kardiyak hastalıkları

Yaygın: Kalp çarpıntısı, pektanginöz şikayetler, miyokardiyal iskemi, miyokard hasarı.

Yüksek doz veya çok hızlı intravenöz uygulama sonucunda, aşırı tansiyon yükselmesi, fonksiyonel bradikardi ve kalp ritim bozukluğu ortaya çıkabilir.

Vasküler hastalıkları

Çok yaygın: Vazokonstriksiyon, özellikle cilt, mukoza, böbrek bölgesinde ve ekstremitelerde üşüme hissi, tansiyon yükselmesi, ayrıca beyin kanaması riski.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın olmayan: Dispne, aşırı kan basıncı artışı ile akciğer ödemi.

Gastrointestinal hastalıklar

Bilinmiyor: Hipersalivasyon, bulantı, kusma

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Solgunluk, terleme

Lokal reaksiyonlar

Yaygın olmayan: Enjeksiyon bölgesinde irritasyon ve iskemik nekroz .

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Sodyum metabisülfid içermesi nedeniyle, özellikle bronşiyal astım hastalarında gözlenen aşırı duyarlılık reaksiyonları; kusma, ishal, hırıltılı solunum, akut astım atağı, bilinç kaybı ya da şok oluşabilir.

Kan hacim replasmanı yapılmazsa, kan basıncını devam ettirmek için sürekli norepinefrin uygulaması aşağıdaki semptomlara neden olabilir:

- Ciddi perifer ve viseral vazokonstriksiyon
- Renal kan çıkışında azalma
- İdrar üretiminde azalma
- Dokularda yetersiz oksijen düzeyi
- Kanda laktik asit seviyesinde artış

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar

Doz aşımı baş ağrısı, ciddi hipertansiyon, solgunluk, anormal derecede yavaş nabız, periferik dirençte artış ve düşük kalp debisine neden olur.

Aşırı doz durumlarında veya aşırı duyarlı insanlardaki olağan dozlarda, şu etkiler daha sık gözlemlenebilir: Hipertansiyon, foto fobi, retrosternal ağrı, solukluk, aşırı terleme ve kusma.

Norepinefrin'in olası hayatı tehdit edici etkileri, onun doz ilişkili hipertansif etkisinden kaynaklanmaktadır. Pulmoner ödem ve serebral hemoraji ile akut hipertansiyon meydana gelebilir.

İntravenöz infüzyon sırasında norepinefrin ekstrevasyonu infüzyon alanının çevresinde uyuşukluğa ve nekroza neden olabilir. Uzamış infüzyonları ekstremitelerin kangreni takip edebilir. İnfüzyon bölgesinde bozulmuş sirkülasyon (ekstrevasyonlu veya ekstrevasyonsuz), sıcak sargı ve 5mg/ml serum fizyolojik içindeki fentolamin çözeltisinin infiltrasyonu ile hafifletilebilir.

Herhangi bir potent vazopressörün uzamış uygulaması plazma hacim depleksiyonuna neden olabilir, bu uygun sıvı ve elektrolit replasman tedavisi ile düzeltilebilir. Eğer plazma hacimleri düzelmezse, norepinefrin tedavisi kesildiği zaman hipotansiyon tekrarlayabilir veya kan basıncı, kan akımındaki azalmayla ciddi periferik ve viseral vazokonstriksiyon riskiyle devam edebilir.

Tedavi

Hastanın durumu tekrar stabilize oluncaya kadar uygulama kesilmelidir.

Antidot: Fentolamin mezilat gibi bir alfa-blokerin (5-10 mg) intravenöz uygulanması ya da sodyum nitroprussid veya gliseroltrinitat dikkatli bir şekilde infüzyon olarak uygulanmalıdır. Hasta sürekli kontrol edilmelidir. Eğer gerekirse bu doz tekrarlanabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grup: Adrenerjik ilaçlar

ATC kodu: C01CA03

Norepinefrin (noradrenalin), adrenal medullada sentezlenen endojen bir katekolamindir ve epinefrinin biyokimyasal öncülüdür. Norepinefrin α -adrenerjik reseptörler üzerinde ağırlıklı olarak doğrudan etki gösterir. Norepinefrin ayrıca kalp β - adrenerjik reseptörlerini de doğrudan stimüle eder (β 1-adrenerjik reseptörleri) fakat bronşlarda veya periferel kan damarlarında bulunmayanları (β 2-adrenerjik reseptörleri) etkilemez. Bununla birlikte, norepinefrin β 1 reseptörleri üzerinde epinefrin ve izoproterenol'den daha az etkilidir. Beta adrenerjik etkiler, adenil siklaz aktivitesi stimülasyonundan oluşurken; α -adrenerjik etkilerin, adenil siklaz enzimi inhibisyonuyla siklik adenozin-3',5'-monofosfat (AMP) üretimi inhibisyonundan oluşur.

Norepinefrinin terapötik dozlarının ana etkileri vazokonstriksiyon ve kardiyak stimülasyondur.

Kardiyovasküler etkiler: Norepinefrin, α -adrenerjik reseptörler üzerinde ki etkileriyle kan damarlarının hem direncini hem de kapasitansını daraltır. Toplam periferel direncin artışı, sistolik ve diyastolik kan basıncının yükselmesiyle sonuçlanır.

Norepinefrin, miyokard üzerinde pozitif inotropik etki yaratarak kalpte β 1-adrenerjik reseptörleri üzerinde etkili olur. Ayrıca sinoatriyal düğüm yoluyla pozitif kronotropik bir etki göstermesine rağmen bu etki, artan arteriyel kan basıncına bir tepki olarak oluşan artmış vagal aktivite ile giderilir ve genellikle bradikardi ile sonuçlanır. Bradikardi atropin ile engellenir.

Hipotansif hastalarda, norepinefrin in pozitif inotropik etkisiyle kalp debisi artabilir ve ilacın presör etkilerine katkıda bulunabilir. Bununla birlikte, refleks bradikardi nedeniyle kalp debisi değişebilir veya azalabilir. Eğer kalbe venöz dönüşü, artan periferel vasküler direncin bir sonucu olarak azalır, ilacın uzatılmış kullanımını veya yüksek dozlarda uygulanmasını takiben kalp debisinde bir düşüş oluşabilir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

İntravenöz uygulamadan sonra hızlı bir biçimde presör bir yanıt meydana gelir. İlaç kısa süreli bir etkiye sahiptir ve presör etkisi infüzyon kesildikten sonra 1-2 dakika içinde durur. Norepinefrin yarı ömrü yaklaşık 2 dakikadır.

Dağılım:

Norepinefrin esas olarak sempatik sinir dokularına lokalize olur. İlaç plasentaya geçer fakat kan-beyin bariyerini geçemez. Yaklaşık %50 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Dağılım hacmi 0.09-0.4 L/kg'dır.

Biyotransformasyon:

Norepinefrin in farmakolojik etkileri öncelikle sempatik sinir uçlarında tutulumu ve metabolize olmasıyla sona erer. Norepinefrin, katekol-*O*-metiltransferaz (COMT) ve monoamin oksidaz (MAO) enzimlerini içeren reaksiyonlar kombinasyonu ile karaciğer ve diğer dokularda metabolize olur. Major metabolitler ikisi de inaktif olan normetanefrin ve 3-metoksi-4-hidroksi mandelik asittir (vanililmandelik asit, VMA). Diğer inaktif metabolitler 3-metoksi-4-hidroksifenilglükol, 3,4-dihidroksifenilglükol içerir.

Eliminasyon:

Norepinefrin metabolitleri öncelikle sülfat konjugatları olarak ve daha az oranda glukuronid konjugatları olarak idrarla atılırlar. Sadece çok küçük bir miktar norepinefrin değişmeden atılır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Norepinefrinin kısa olan yarı ömrü nedeniyle (yaklaşık 2 dakika), toksik etkilerin belirginleşmesi uygulamanın hızına bağlıdır. Az sayıdaki yapılan çalışmaya göre: LD Fare i.v. 20.5 mg/kg, tavşan i.v. 0.75 mg/kg, sıçan i.v. 0.1 mg/kg'dır.

Hayvan üzerinde yapılan deneylerde, norepinefrinin epinefrine göre daha az toksik olduğu gösterilmiştir fakat klinik çalışmalardaki kardiyak risklerle ilgili olarak aynı kısıtlamalar geçerlidir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür

Sodyum metabisülfid

%10 tartarik asit

Enjeksiyonluk su.

6.2. Geçimsizlikler

Norepinefrin; demir tuzları, alkalın çözeltiler veya oksidatif maddeler, barbitüratlar, klorfeniramin, klorotiyazit, nitrofurantoin, novobiosin, fenitoin, sodyum bikarbonat, sodyum iyodür, streptomisin, insülin (bir geçimsizlik bildirilmiştir), tam kan veya plazma ile geçimsizdir.

Norepinefrin gliserol, asetoasetat, β -hidroksibutirat ve glukoz'un dolaşımdaki seviyelerini artırdığı gösterilmiştir. Plazma insülini, laktat, piruvat ve alanin seviyeleri norepinefrin ile düşer.

CARDENOR plazma veya tam kan ile karıştırılmamalıdır, ayrı ayrı uygulanmalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

CARDENOR'un %5'lik glukoz ile %5 glukoz ve %0.9 NaCl karışımı ile hazırlanan çözeltileri 25°C'de 24 saat stabildir.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında, kutu üzerinde belirtilen son kullanma tarihine kadar ışıktan koruyarak saklanmalıdır.

Seyreltilen ürünün saklama koşulları için kısım 6.3'e bakınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutuda 1 adet 25ml çözelti içeren tip I kahverenkli cam flakon.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Seyreltme Talimatları:

Kullanmadan önce %5 glukoz solüsyonu ya da %5 glukoz solüsyonu ve 9 mg/ml sodyum klorür (%0.9) ile seyreltilmelidir.

Şırınga pompası ile uygulama için 48 ml %5 glukoz solüsyonuna [ya da %5 glukoz solüsyonu ile 9 mg/ml sodyum klorür (%0.9)] 2 ml konsantre CARDENOR eklenir, ya da damla sayacı ile uygulama için 480 ml %5 glukoz solüsyonuna [ya da %5 glukoz solüsyonu ile 9 mg/ml sodyum klorür (%0.9)] 20 ml konsantre CARDENOR eklenir. Her iki durumda da infüzyon solüsyonunun son konsantrasyonu 40 mg/litre norepinefrin baz olacaktır (80 mg/litre norepinefrin tartarata eşit). Eğer 40 mg/litre haricindeki dozlara seyreltme yapılacaksa, tedaviye başlanmadan önce infüzyon oranının doğru hesaplandığına emin olunmalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ:

DEFARMA İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti.

Çerkezköy Organize Sanayi Bölgesi

Karaağaç Mahallesi, Fatih Bulvarı No:38 Depo Bölümü

Kapaklı/TEKİRDAĞ

Tel: (0282) 758 13 80

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

255/36

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 25.12.2013

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ