

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20190001
Разрешение №	64795 05-03-2024
BG/MA/MP -	/
Одобрение №	/

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Норепинефрин Софарма 1 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
Norepinephrine Sopharma 1 mg/ml concentrate for solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 1 mg норепинефрин, еквивалентен на 2 mg норепинефринов тартарат (*norepinephrine tartrate*).

Всяка ампула от 1 ml съдържа 1 mg норепинефрин, еквивалентен на 2 mg норепинефринов тартарат.

Всяка ампула от 4 ml съдържа 4 mg норепинефрин, еквивалентни на 8 mg норепинефринов тартарат.

Когато се разрежда съгласно препоръките, всеки ml съдържа 40 микрограма норепинефрин, еквивалентни на 80 микрограма норепинефринов тартарат.

Помощни вещества с известно действие: Този лекарствен продукт съдържа натрий.

Всяка ампула от 1 ml съдържа 0,147 mmol (или 3,39 mg) натрий.

Всяка ампула от 4 ml съдържа 0,588 mmol (или 13,56 mg) натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат).

Бистър, безцветен до жълтеникав разтвор, практически без частици.

Разтворът е с pH от 3,0 до 4,6 и осмоларитет 270-330 mOsm/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Норепинефрин Софарма е показан при възрастни като спешна мярка за възстановяване на кръвното налягане в случаи на остра хипотония.

4.2 Дозировка и начин на употреба

Дозировка

Възрастни

Добавете 2 ml Норепинефрин Софарма към 48 ml разтвор за разреждане за прилагане чрез помпа със спринцовка.

Крайната концентрация на разтвора за инфузия е 80 ml/l норепинефринов тартарат, който е еквивалентен на 40 ml/l норепинефрин. Ако са използвани други разреждания, изчисленията трябва да бъдат проверени внимателно преди започване на лечението.

Първоначална скорост на инфузията:



Първоначалната скорост на инфузията трябва да бъде между 10 ml/h и 20 ml/h (0,16 ml/min до 0,32 ml/min). Това е еквивалентно на 0,8 mg/h до 1,6 mg/h нореpineфрин тартарат (или 0,4 mg/h до 0,8 mg/h нореpineфрин).

Титриране на дозата:

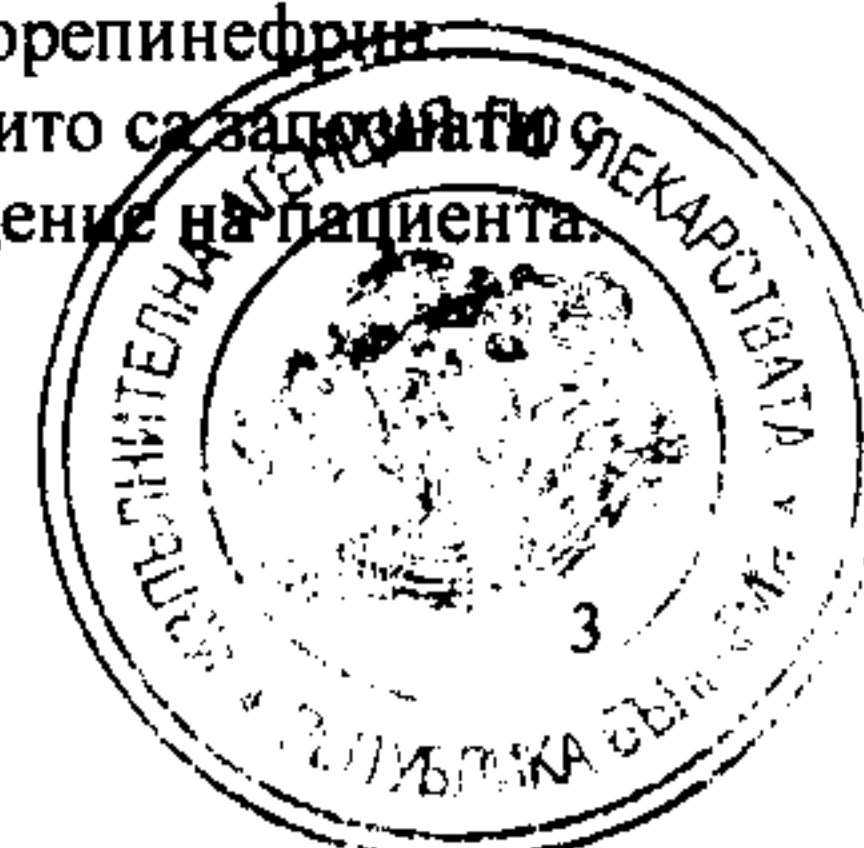
След започване на инфузията на нореpineфрин, дозата трябва да се титрира според наблюдавания пресорен ефект. Съществува голяма индивидуална вариация в дозата, необходима за постигане и поддържане на нормотензия. Целта трябва да бъде постигане на ниско нормално систолно кръвно налягане (100-120 mm Hg) или достигане на адекватно средно артериално кръвно налягане (по-високо от 80 mm Hg).

Нореpineфрин инфузионен разтвор 40 mg/l (40 µg/ml) нореpineфрин			
Тегло на пациента	Дозировка (µg/kg/min) нореpineфрин	Дозировка (mg/h) нореpineфрин	Скорост на инфузията (ml/h)
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

Продължителност на лечението и мониторинг:

Приложението на нореpineфрин трябва да продължи докато адекватното кръвно налягане и тъканна перфузия могат да бъдат поддържани без терапия.

Пациентът трябва да се наблюдава внимателно по време на терапията с нореpineфрин. Нореpineфрин трябва да се прилага само от медицински специалисти, които са запознати с неговото приложение и имат подходящо оборудване за адекватно наблюдение на пациента.



Спиране на лечението:

Инфузиите трябва да се намаляват постепенно, като се избягва внезапното спиране, което може да доведе до остра хипотония.

Пациенти с чернодробно/бъбречно увреждане:

Няма опит в лечението на пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане.

Пациенти в старческа възраст

Като цяло, изборът на доза за възрастен пациент трябва да бъде внимателен, като се започне с най-ниската възможна доза, поради по-голямата честота на понижена чернодробна, бъбречна или сърдечна функция и наличие на съпътстващо заболяване или провеждана друга лекарствена терапия.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на норепинефрин при деца на възраст под 18 години не е установена. Няма налични данни.

Начин на приложение:

За интравенозно приложение.

Норепинефрин Софарма трябва да се прилага във вид на разреден разтвор, като може да се приложи през централен венозен катетър. Инфузията трябва да се проведе при контролирана скорост, с помощта или на помпа със спринцовка, или на инфузионна помпа или капков брояч.

За указания относно разреждането на продукта преди приложение вижте точка 6.6.

Място на инфузия:

Ако не се използва централен венозен катетър, когато е възможно, инфузията на норепинефринов тартарат трябва да се осъществи през голяма вена, по-конкретно антекубиталната вена. Когато се прилага в тази вена, се съобщава, че рискът от некроза на покриващата вената кожа от продължителната вазоконстрикция е много малък. Според някои автори, феморалната вена също е приемлив път на приложение. Ако е възможно, техника за закрепване на катетъра трябва да се избягва, тъй като възпрепятстването на кръвния поток около тръбичката може да доведе до застой и повишена локална концентрация на лекарството.

Оклузивните съдови заболявания (например, атеросклероза, артериосклероза, диабетен ендартерит, болест на Бюргер) е по-вероятно да засегнат долните крайници, отколкото горните; по тази причина трябва да се избягват вените на краката при пациенти в напреднала възраст или при тези, които страдат от такива заболявания. Докладвано е развитие на гангрена на долните крайници, когато за инфузията е била използвана вената на глезена.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към норепинефрин или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Хипотония, дължаща се на дефицит на кръвен обем.
- Да не се използва с анестетиците циклопропан и халотан. За взаимодействия вижте точка 4.5.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба



Да не се използва неразреден.

Норепинефрин трябва да се използва само в съчетание с подходяща обемно-заместителна терапия.

В случаите, когато норепинефрин се прилага продължително време за поддържане на кръвното налягане без обемно-заместителна терапия, могат да настъпят: тежка периферна и висцерална вазоконстрикция, понижена бъбречна перфузия и намалено отделяне на урина, влошен системен кръвоток въпреки "нормално" кръвно налягане, тъканна хипоксия и лактатна ацидоза. Обемно-заместителна терапия може да се прилага преди и/или едновременно с лекарствения продукт; въпреки това, ако за повишаване на обема на кръвта са показани кръв или кръвна плазма, лекарственият продукт трябва да се прилага отделно (в случай на едновременно приложение, трябва да се използват Y-образен конектор и индивидуални контейнери).

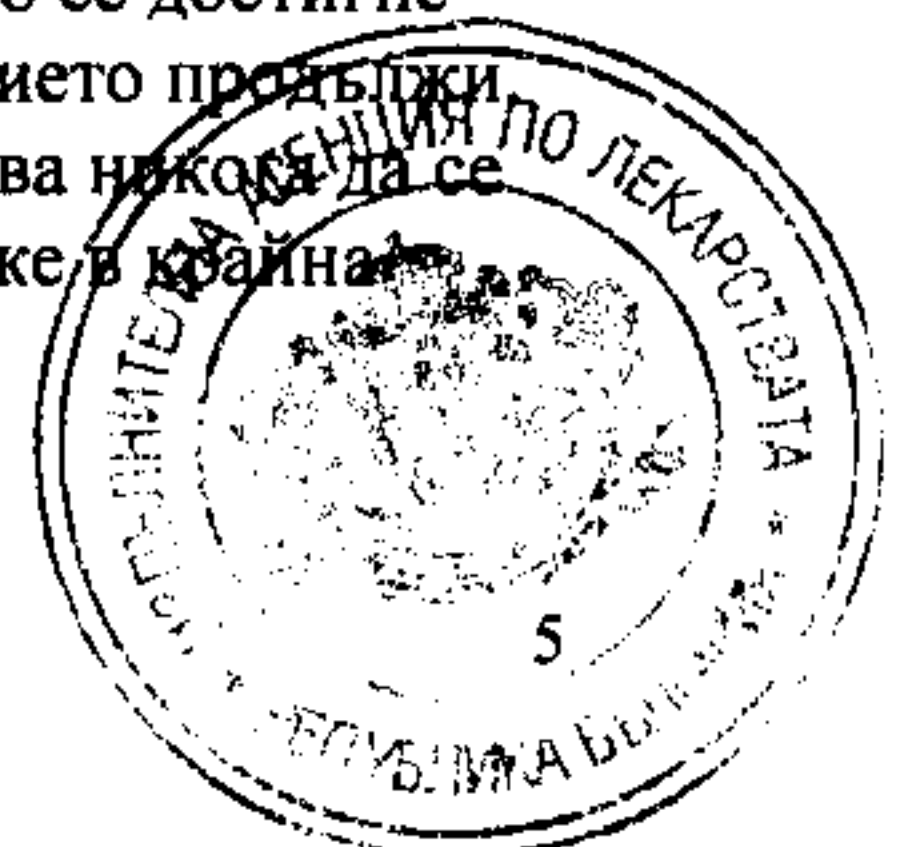
Продължителното приложение на всеки мощен вазопресор може да доведе до изчерпване на обема на плазмата, което трябва постоянно да се коригира чрез подходяща водно-електролитна заместителна терапия. Ако плазменият обем не се коригира, хипотонията може да се повтори, когато се спре прилагането на норепинефринов тартарат или кръвното налягане се поддържа с риск от тежка периферна и висцерална вазоконстрикция (например понижена бъбречна перфузия) с намаляване на притока на кръв и на тъканната перфузия, с последваща хипоксия на тъканите и лактатна ацидоза и възможни исхемични увреждания; рядко се съобщава за гангрена на крайниците.

Особено внимание трябва да се обърне на пациенти с коронарна, мезентериална или периферна съдова тромбоза, защото норепинефрин може да доведе до увеличаване на исхемията и да разшири зоната на инфаркта, освен ако по мнението на лекуващия лекар, приложението на норепинефринов тартарат е необходимо като животоспасяваща процедура. Повишено внимание трябва да се обърне също на пациенти с хипотония след миокарден инфаркт, както и на пациенти със стенокардия, особено вариантна ангина на Prinzmetal, диабет, хипертония или хипертиреозидизъм (вижте точка 4.8).

Възрастните хора могат да бъдат особено чувствителни към ефектите на норепинефрин, поради съществуващата при тях по-голяма честота на нарушена чернодробна, бъбречна или сърдечна функция, както и наличие на съпътстващи заболявания или провеждана друга лекарствена терапия.

Използването на норепинефрин при деца не се препоръчва (вижте точка 4.2 и 5.2).

Норепинефрин трябва да се прилага само от лекари, запознати с показанията за неговото приложение. При необходимост, преди и/или по време на лечението с този продукт, трябва да бъде осигурена и поддържана подходяща заместителна терапия на кръв или течност, едновременно със заемане на легнало положение с повдигнати крака. При инфузия на норепинефрин, за да се избегне хипертония, кръвното налягане и скоростта на инфузията трябва да се проверяват често. Поради това е желателно да се записва кръвното налягане на всеки две минути, считано от времето на започване на инфузията, докато се достигне желаното кръвно налягане, и след това на всеки пет минути, ако приложението продължи. Скоростта на инфузията трябва да се следи постоянно и пациентът не трябва никога да се оставя без наблюдение, докато получава норепинефрин. Хипертонията може в крайна сметка да доведе до остър белодробен оток, аритмия или сърдечен арест.



Вливането на норепинефрин трябва да се спре постепенно, тъй като внезапното спиране може да доведе до катастрофален спад на кръвното налягане.

Екстравазация

Мястото на инфузията трябва да се проверява често за осигуряване на свободен поток. Трябва да се внимава, за да се избегне екстравазация на норепинефринов тартарат в тъканите, тъй като може да последва локална некроза, поради съдосвиващото действие на лекарството. Побледняването по протежение на вената, в която се провежда инфузията, понякога без очевидна екстравазация, се дължи на свиване на *vasa vasorum* и повишена проницаемост на стената на вената, което позволява известно изтичане. В редки случаи това може да прогресира до повърхностна некроза, особено по време на вливане във вените на краката при пациенти в напреднала възраст или при тези, които страдат от облитериращо съдово заболяване. Ако се появи побледняване, трябва да се обмисли промяна на мястото на вливане през определени интервали, за да може последиците от локалната вазоконстрикция да намалеят.

ВАЖНО - Антидот за исхемия след екстравазация

За да се предотврати повърхностна и дълбока некроза в области, в които е имало екстравазация, мястото трябва да се инфилтрира възможно най-бързо с 10 ml до 15 ml физиологичен разтвор, съдържащ от 5 mg до 10 mg фентоламин, адренергичен блокер. Трябва да се използва спринцовка с игла за подкожно приложение на разтвора, който да се инфилтрира обилно в цялата област, която лесно се идентифицира чрез студенината, твърдостта и бледия ѝ вид. Симпатиковата блокада с фентоламин причинява незабавни и видими местни хиперемични промени, ако зоната се инфилтрира в рамките на 12 часа. След като се забележи екстравазация, трябва да се приложи възможно най-бързо фентоламин и инфузията трябва да бъде спряна.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 1 ml, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Норепинефрин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, приемащи инхибитори на моноаминооксидазата или в рамките на 14 дни от прекратяване на такава терапия, както и при пациенти, приемащи трициклически антидепресанти, адренергични – серотонинергични лекарства или линезолит, защото може да доведе до тежка, продължителна хипертония.

Използването на пресорни амини заедно с циклопропан, халотан, хлороформ, енфлуран или други халогенни анестетици може да причини сериозни сърдечни аритмии, поради възможността за увеличаване на риска от камерни фибрилации. Норепинефрин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, които приемат тези или други сенсibiliзирани миокарда агенти, или при пациенти, които проявяват дълбока хипоксия или хиперкарбия.

Ефектите на норепинефрин могат да бъдат усилены от гванетидин, резерпин, метилдопа или трициклически антидепресанти.



Едновременно приложение на пропофол и норепинефрин може да доведе до пропофол-инфузионен синдром (PRIS).

Изисква се внимание, когато се прилага норепинефрин с бета блокери, тъй като може да доведе до тежка хипертония.

Внимание се изисква, когато се прилага норепинефрин със следните лекарствени продукти, тъй като те могат да причинят повишени сърдечни ефекти: тиреоидни хормони, сърдечни гликозиди, антиаритмични средства.

Ерго алкалоидите или окситоцин могат да усилят вазопресорните и вазоконстрикторните ефекти.

Инфузионните разтвори на норепинефрин не трябва да се смесват с други лекарства.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Норепинефрин може да наруши плацентарната перфузия и да предизвика фетална брадикардия. Той също така може да предизвика съкращение на матката при бременни жени и да доведе до фетална асфиксия в края на бременността. Тези възможни рискове за плода трябва да бъдат оценени спрямо потенциалната полза за майката.

Кърмене

Не е известно дали това лекарство се отделя в кърмата. Тъй като много лекарства се екскретират в кърмата, трябва да се внимава, когато норепинефрин се прилага на кърмеща жена.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания за влиянието на норепинефрин върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

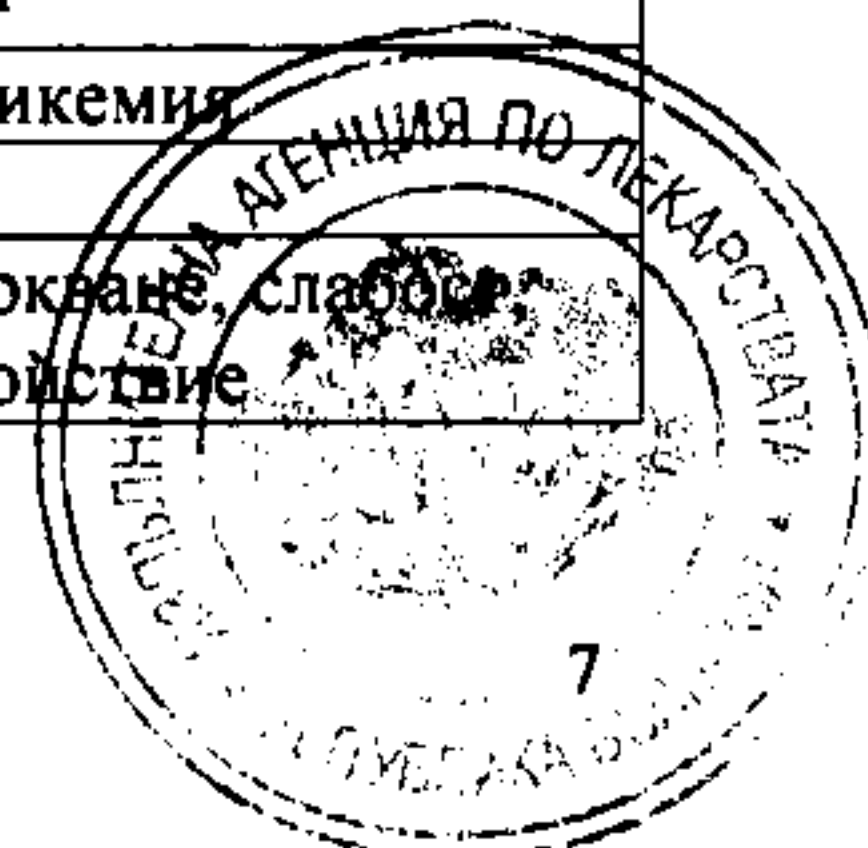
Неприложимо.

Условията, при които се използва норепинефрин, изключват възможността за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

В Таблица 1 са изброени нежеланите реакции, които са наблюдавани след лечение с норепинефрин. Тези данни са събрани главно от спонтанни съобщения и поради проблемите при изчисляване на честотата на докладване от спонтанни съобщения, честотата на изброените нежелани реакции не е известна (не може да бъде оценена от наличните данни). Нежеланите реакции са докладвани в низходящ ред на честота според класификацията системо-органен клас (SOC).

Система/Орган/Клас (SOC)	Нежелани лекарствени реакции
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност, анафилаксия
Нарушения на метаболизма и храненето	Лактатна ацидоза, хипергликемия
Психични нарушения	Тревожност, безсъние
Нарушения на нервната система	Преходно главоболие, объркване, слабост, тремор, замайване, неспокойствие



Нарушения на очите	Остра глаукома
Сърдечни нарушения	Брадикардия ¹ , аритмия, промени в електрокардиограмата, тахикардия, кардиогенен шок, стрес кардиомиопатия
Съдови нарушения	Хипертония, периферна исхемия ² , включително гангрена на крайниците, намаляване на плазмения обем при продължително приложение
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Диспнея, дишателна недостатъчност или затруднено дишане, обостряне на астма, белодробен оток
Стомашно-чревни нарушения	Гадене, повръщане, анорексия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Намалено отделяне на урина
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Екстравазация, некроза в мястото на инжектиране

¹ Брадикардия, вероятно рефлексорна, в резултат на повишаване на кръвното налягане.

² Исхемия в резултат на мощното вазоконстрикторно действие и тъканната хипоксия.

Възможно е да възникне хипертония, която може да бъде съпътствана от брадикардия, както и от главоболие и периферна исхемия, включително гангрена на крайниците.

Когато нореpineфрин се прилага заедно със сенсibiliзирaщи миокарда агенти, могат да възникнат сърдечни аритмии, като те са по-вероятни при пациенти с хипоксия или хиперкарбия. Нореpineфрин трябва да се използва само в съчетание с подходящо възстановяване на обема на кръвта. Продължителното прилагане може да доведе до изчерпване на обема на плазмата. Когато се влива нореpineфрин, кръвното налягане и скоростта на инфузията трябва да се проверяват често, за да се избегне хипертония, която може да бъде свързана с брадикардия, както и главоболие и периферна исхемия, включително рядко гангрена на крайниците. Екстравазацията може да причини локална некроза на тъканите.

Специално внимание трябва да се обърне на пациенти с чернодробна недостатъчност, тежка бъбречна дисфункция, исхемична болест на сърцето и повишено вътречерепно налягане. Предозирането или използването дори на конвенционални дози при свръхчувствителни лица (например, пациенти с хипертиреоидизъм) може да предизвика тежка хипертония със силно главоболие, фотофобия, пронизваща ретростернална болка, бледност, интензивно изпотяване и повръщане. Хипертонията може в крайна сметка да доведе до остър белодробен оток, аритмия или сърдечен арест.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8; 1303 София; тел.: +359 2 8903417; уебсайт: www.bda.bg.



4.9 Предозиране

Симптоми

Предозирането може да доведе до главоболие, тежка хипертония, рефлекторна брадикардия, значително увеличение на периферното съпротивление и намален сърдечен дебит. Тези симптоми могат да бъдат придружени от силно главоболие, мозъчен кръвоизлив, фотофобия, ретростернална болка, бледност, повишена температура, силно изпотяване, белодробен оток и повръщане.

Лечение

В случай на случайно предозиране, проявяващо се чрез прекомерно повишаване на кръвното налягане, прекратете приложението на лекарството, докато състоянието на пациента се стабилизира.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: сърдечни стимуланти, с изключение на сърдечни гликозиди, адренергични и допаминергични средства, АТС код: C01CA03

Съдовите ефекти на норепинефрин в дозите, които обичайно клинично се използват, са резултат от едновременното стимулиране на алфа- и бета-адренергичните рецептори в сърцето и съдовата система. С изключение на сърцето, той действа предимно на алфа-рецепторите. Това води до увеличаване на силата (и в отсъствие на вагусово инхибиране, в скоростта) на съкращение на миокарда. Периферното съпротивление се увеличава, диастолното и систолното налягане се повишават.

Педиатрична популация

Няма налични данни за педиатричната популация.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След интравенозно приложение норепинефрин има плазмен полуживот около 1 до 2 минути.

Разпределение

Норепинефрин бързо се изчиства от плазмата чрез комбинация от клетъчно обратно захващане и метаболизъм. Не преминава лесно през кръвно-мозъчната бариера.

Биотрансформация

- Метилиране чрез катехол-о-метилтрансфераза.
- Дезаминиране чрез моноамино оксидаза (MAO).
- Крайният метаболит от двете е 4-хидрокси-3-метоксиманделова киселина.
- Междинните продукти включват норметанефрин и 3,4-дихидроксиманделова киселина.

Елиминиране

До 16% от интравенозната доза се екскретира непроменена в урината като метилирани и дезаминирани метаболити в свободни и конюгирани форми.



Педиатрична популация

Няма налични данни за фармакокинетични проучвания при педиатрични възрастови групи.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Повечето от нежеланите ефекти, дължащи се на симпатикомиметично действие, са резултат от прекомерна стимулация на симпатиковата нервна система посредством различни адренергични рецептори.

Норепинефрин може да намали плацентарната перфузия и да предизвика фетална брадикардия. Също така може да упражни контрактилен ефект върху матката и да доведе до фетална асфиксия в края на бременността.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид

Натриев хидроксид (за корекция на pH)

Хлороводородна киселина (за корекция на pH)

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Съобщава се, че инфузионни разтвори, съдържащи норепинефринов тартарат са несъвместими със следните вещества: желязни соли, основи и окислителни, барбитурати, хлорфенирамин, хлоротиазид, нитрофурантоин, новобиоцин, фенитоин, натриев бикарбонат, натриев йодид, стрептомицин, сулфадиазин, сулфафуразол.

6.3 Срок на годност

2 години

Химическата и физическата стабилност на разтвора след разреждане е доказана за 24 часа, при температура 25°C и при температура от 2°C до 8°C.

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на прилагачия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C. Съхранявайте ампулите в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

За условията на съхранение след разтваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Безцветни стъклени ампули с маркировка за отваряне (цветна точка), съдържащи 1 ml или 4 ml концентрат за инфузионен разтвор.



Опаковка от 5 или 10 ампули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Само за еднократна употреба. Изхвърлете неизползваното съдържание.

Разредете с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), 5% разтвор на глюкоза, натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) и 5% разтвор на глюкоза инфузионен разтвор или натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) с 5% разтвор на глюкоза (1:1). Трябва да се добавят или 2 ml концентрат към 48 ml разтвор за разреждане за прилагане чрез помпа със спринцовка, или да се добавят 20 ml концентрат към 480 ml разтвор за разреждане за прилагане чрез капков брояч. И в двата случая крайната концентрация на разтвора за инфузия е 40 mg/l норепинефрин (което е еквивалентно на 80 mg/l норепинефринов тартарат). Могат да се използват разреждания, различни от 40 mg/l норепинефрин (вижте точка 4.2). Ако се използват разреждания, различни от 40 mg/l норепинефрин, преди започване на лечението е необходимо внимателно да се прегледа изчислението на скоростта на инфузия.

Разтворът за инфузия да се използва веднага след разреждане.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

СОФАРМА АД

ул. Илиенско шосе 16, 1220 София, България

8. НОМЕР (А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20190001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

3.1.2019

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

06/2023

