

UA / 16985 / 01 / 01
Big 12.10.2018

Н-ЕПІ

Розчин для ін'єкцій

СКЛАД

Кожен мл містить:

Норепінефрину бітартрату, еквівалентно 1 мг норепінефрину основи.

МЕХАНІЗМ ДІЇ

Норепінефрин або норадреналін діє як засіб, що звужує периферичні судини, ізотропно стимулює серце і розширює (маю розширювальну дію) коронарні артерії (має β -адренергічну дію).

ПОКАЗАННЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ

Препарат Н-ЕПІ, розчин для ін'єкцій, призначений для контролю артеріального тиску у певних станах гострої артеріальної гіпотензії (наприклад, при феохромоцитомектомії, симпатектомії, поліомієліті, спінальній анестезії, інфаркті міокарда, септицемії, переливанні крові і розвитку реакцій на лікарські засоби).

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ

Препарат Н-ЕПІ, розчин для ін'єкцій, – це концентрований сильнодіючий лікарський засіб, який необхідно розводити у розчинах декстрази перед введенням. Препарат Н-ЕПІ слід вводити у велику вену.

Відновлення артеріального тиску у стані гострої артеріальної гіпотензії:

перед застосуванням будь-яких судинозвужувальних засобів завжди слід якомога повніше коригувати зменшення об'єму циркулюючої крові. У разі необхідності вживання невідкладних заходів для підтримки внутрішньоаортального тиску, профілактики ішемії головного мозку або коронарної артерії, препарат Н-ЕПІ можна вводити до або під час заміщення об'єму циркулюючої крові.

Розчинник: препарат Н-ЕПІ слід розводити у 5% розчині декстрази або суміші 5% розчину декстрази і фізіологічного розчину натрію хлориду для ін'єкцій. Ці рідини слугують для попередження значної втрати активності препарату, зумовленої його окисленням.

Не рекомендується застосовувати лише фізіологічний розчин. Якщо для збільшення об'єму циркулюючої крові показане введення цільної крові або плазми, їх слід вводити окремо (наприклад, у разі одночасного введення слід користуватися Y-подібним конектором і окремими контейнерами).

Середня доза: 4 мл (4 мг) / зміст однієї ампули препарату Н-ЕПІ додають до 1000 мл (1 л) розчину декстрази. Вводять цей розчин шляхом внутрішньовенної інфузії. Пластиковий внутрішньовенний катетер вводять за допомогою відповідної ширококанальної голки, добре просунутої по центру вени і надійно зафіксованої клейкою стрічкою. Не слід перев'язувати катетер, щоб запобігти витіканню крові і зупинити рідину.

Для точної оцінки швидкості потоку у краплинах на хвилину надзвичайно важливо користуватись внутрішньовенною крапельною камерою або іншим відповідним мірним пристроєм. Після отримання відповіді пацієнта на початкову дозу 2-3 мл на хвилину швидкість потоку корегують для встановлення і підтримки низького нормального артеріального тиску (80-110 мм рт. ст.), достатнього для забезпечення надходження крові до життєво важливих органів. Пацієнтам, які раніше страждали на артеріальну гіпертензію, артеріальний тиск рекомендується піднімати не більше ніж на 40 мм рт. ст. нижче їхнього попереднього значення систолічного тиску. Середня підтримуюча доза варіюється у межах 0,5-1 мл/хв.

Високі дози: дози, необхідні окремим пацієнтам для досягнення і підтримання достатнього артеріального тиску, значно варіюються. У будь-якому випадку введення дози препарату Н-ЕПІ повинна залежати від відповіді пацієнта. Якщо артеріальний тиск пацієнта не змінюється протягом 15-30 хвилин після введення дози, дозу можна збільшити на 50-100%.



перепроверено
В. Шибалова
Ліцензія з державним номером
Ш. 0124 / 12.10.2018

зберігається, у окремих випадках можуть знадобитися набагато вищі або навіть великі добові дози, що становлять 17 ампул (4 мг/мл). Для визначення і лікування такої ситуації зазвичай корисний моніторинг тиску у центральній вені.

Надходження рідини: ступінь дилюції залежить від клінічно необхідного об'єму рідини. У разі необхідності введення великих об'ємів рідини зі швидкістю, що передбачає введення надлишкової дози пресорного засобу за одиницю часу, слід застосувати більш розведений розчин. З іншого боку, може знадобитися концентрація.

Тривалість терапії: терапію слід продовжувати до підтримання достатнього артеріального тиску і тканинної перфузії. Введення препарату Н-ЕПІ слід поступово зменшувати, уникаючи його раптової відміни. У деяких випадках колапсу судин внаслідок гострого інфаркту міокарда необхідність у лікуванні зберігалась впродовж періоду до 6 діб.

Додаткове лікування зупинки серця: під час відновлення серцевої діяльності препарат Н-ЕПІ зазвичай вводять внутрішньовенно з метою відновлення і підтримки достатнього артеріального тиску і ефективного серцебиття. Препарат Н-ЕПІ застосовують у той самий спосіб, що й у стані гострої артеріальної гіпотензії.

ОСОБЛИВИ ЗАСТЕРЕЖЕННЯ І ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ

Препарат Н-ЕПІ, розчин для ін'єкцій, містить натрію метабісульфіт, що може спричинити реакції алергічного типу у деяких чутливих пацієнтів, в тому числі анафілактичні симптоми, напади астми, що загрожують життю, або менш тяжкі випадки. Загальна розповсюдженість чутливості до сульфїту у загальній популяції невідома, але її ймовірність низька. Чутливість до сульфїту частіше відзначають у астматиків, ніж у людей, які не страждають на бронхіальну астму.

Загальні: уникайте артеріальної гіпертензії, оскільки сила дії препарату Н-ЕПІ і варіабельність відповідь на пресорні речовини завжди можуть призвести до розвитку небезпечно високого артеріального тиску при передозуванні цього пресорного засобу.

Отже, артеріальний тиск бажано фіксувати з моменту початку застосування препарату Н-ЕПІ (кожні 2 хв.) аж до досягнення бажаного артеріального тиску і надалі кожні 5 хв. у випадку продовження терапії. Під час введення препарату Н-Епі необхідно постійно слідкувати за швидкістю потоку на хвилину і контролювати стан пацієнта (ніколи не залишати його без уваги). Головний біль може бути симптомом артеріальної гіпертензії, зумовленої передозуванням.

Місце введення: якщо це можливо, препарат Н-ЕПІ слід вводити у латеральну підшкірну вену руки, оскільки при його введенні у цю вену ризик некрозу є дуже незначним. Деякі автори зазначали, що препарат можна вводити й у стегнову вену. За можливості слід уникати техніки перев'язування катетера, оскільки обструкція у потоці крові навколо магістралі може спричинити застій і місцева концентрація препарату може зрости. Оклюзійні захворювання судин (наприклад, атеросклероз, артеріосклероз, діабетичний ендартерїїт, хвороба Бюргера) найбільш ймовірно розвиваються у нижніх, а не у верхніх кінцівках. Отже, слід уникати введення у вени на ногах у пацієнтів похилого віку або тих, які страждають на оклюзійні захворювання судин.

Після введення Норепінефрину у кісточкову вену повідомляти про розвиток гангрен нижньої кінцівки.

Екстравазація: щоб уникнути екстравазації норепінефрину до тканин слід часто перевіряти місце введення, оскільки судинозвужувальна дія препарату може спричинити некроз у місці введення.

Антидот у випадку інфільтраційної ішемії: для профілактики некрозу у місцях екстравазації якомога швидше вводять 10-15 мл фізіологічного розчину, що містить адреноблокатор фентоламін.

Канцерогенність, мутагенність і негативний вплив на фертильність: досліджень не проводили.



Handwritten signature

51

Застосування у період вагітності: невідомо, чи може норепінефрин зашкодити плоду при введенні вагітній жінці або вплинути на репродуктивну здатність. Препарат Н-ЕПІ слід вводити вагітним жінкам лише за нагальної потреби.

У період годування груддю: невідомо, чи виділяється цей препарат у материнське молоко. Оскільки багато препаратів виділяються у материнське молоко, слід дотримуватись обережності при введенні препарату Н-ЕПІ.

Діти: безпека і ефективність у дітей не встановлені.

ВЗАЄМОДІЇ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ

Анестетики циклопропан і галотан збільшують автоматичну збудливість серця, а, отже, можуть збільшувати і сенсibiliзацію до епінефрину або норепінефрину. Тому застосування препарату Н-ЕПІ під час анестезії циклопропаном або галотаном вважають протипоказаним через ризик розвитку шлуночкової тахікардії або фібриляції. Симптом серцевої аритмії у пацієнтів може призвести до розвитку значної гіпоксії або гіперкапнії. Препарат Н-ЕПІ з надзвичайною обережністю слід застосовувати пацієнтам, які отримують лікування ІМАО або антидепресантами триптилінового, або іміпрамідинового типу через ризик розвитку тяжкої тривалої артеріальної гіпертензії.

ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ

Можуть розвинутиись наступні реакції

Загальні: ішемічні ушкодження, зумовлені дією сильного вазоконстриктора, і гіпоксія тканин.

Порушення з боку серцево-судинної системи: рефлекторна брадикардія, що може бути наслідком зростання артеріального тиску, аритмія.

Порушення з боку нервової системи: тривога, транзиторний головний біль.

Порушення з боку дихальної системи: утруднене дихання.

Порушення з боку шкіри: екстравазація, некроз у місці введення.

Тривале застосування будь-якого сильного вазопресора може призводити до зменшення об'єму плазми, що потребуватиме безперервної корекції за допомогою відповідної рідинної і електролітної замісної терапії. Якщо об'єми плазми невідкориговані, після відміни препарату Н-ЕПІ може розвинутиись рецидив артеріальної гіпотензії або ж підтримка артеріального тиску може зумовити ризик тяжкого звуження периферичних і вісцеральних судин (наприклад, зменшення ниркової перфузії) зі зменшенням кровотоку і тканинної перфузії, та з наступною гіпоксією тканин, лактоцидозом і потенційним ішемічним ушкодженням. У рідкісних випадках повідомляли про розвиток гангрені кінцівок.

Застосування надлишкових або загальноприйнятих доз у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (наприклад, пацієнтів з гіпертиреозом) спричиняє тяжку артеріальну гіпертензію з сильним головним болем, фотофобією, пронизливим болем за грудиною, блідістю, інтенсивним потовиділенням і блюванням.

ПРОТИПОКАЗАННЯ

Препарат Н-ЕПІ не слід вводити пацієнтам з гіперчутливістю, зумовленою дефіцитом об'єму крові, окрім невідкладної терапії с метою підтримки перфузії коронарної і церебральної артерії до моменту завершення заміщення об'єму крові. При безперервному введенні препарату Н-ЕПІ з метою підтримки артеріального тиску за відсутності заміщення об'єму крові можуть розвиватись наступні реакції: тяжке звуження периферичних і вісцеральних судин, зменшення ниркової перфузії і діурезу, поганий системний кровотік, гіпоксія тканин і лактоцидоз.

Препарат Н-ЕПІ не слід призначати й пацієнтам із тромбозом брижових або периферичних судин (через зростання ризику розвитку ішемії і поширення площі інфаркту), якщо лише на думку лікуючого лікаря його застосування не є необхідним для порятунку життя.



Handwritten signature and initials.

Анестетики циклопропан і галотан підвищують автоматичну збудливість серця і, отже, сенсibiliзацію до епінефрину або норепінефрину. Тому застосування препарату Н-ЕПІ під час анестезії циклопропаном або галотаном вважають протипоказаним через ризик розвитку шлуночкової тахікардії або фібриляції. Симптом серцевої аритмії у пацієнтів може призвести до розвитку значної гіпоксії або гіперкапнії.

УМОВИ ЗБЕРІГАННЯ

Зберігати при кімнатній температурі (не вище 30° С) у захищеному від світла місці.

УПАКОВКА

Коробка, що містить 5 ампул по 4 мл.

Реєстраційний номер: DKL0533515643A1

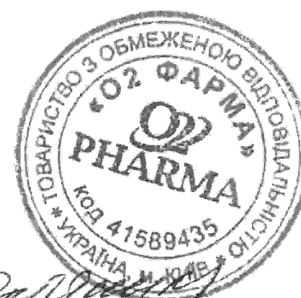
ВІДПУСКАЄТЬСЯ ТІЛЬКИ ЗА РЕЦЕПТОМ

Виробник:

«НОВЕЛЛ ФАРМАСЬЮТИКАЛ ЛАБОРАТОРІЗ»
БОГОР-ІНДОНЕЗІЯ

LFT/01/252

переклад Вірмен
М.О.А. (Солон)



1.3.4. КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Норепінефрин 1 мг/мл, розчин для ін'єкцій

2. ЯКІСНИЙ І КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

Кожен мл розчину для ін'єкцій містить 1,993 мг норепінефрину бітартрату, еквівалентно 1,000 мг норепінефрину.

Повний перелік допоміжних речовин наведений у розділі 6.1.

3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Розчин для ін'єкцій.

4. КЛІНІЧНА ІНФОРМАЦІЯ

4.1 Терапевтичні показання

Норепінефрин показаний для невідкладного застосування, спрямованого на відновлення артеріального тиску у випадках гострої артеріальної гіпотензії.

4.2 Дози та спосіб застосування

Дози

Дорослі

Початкова швидкість інфузії

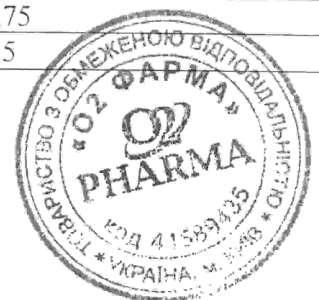
Після розведення, рекомендованого у розділі 6.6 (концентрація приготованого розчину для інфузій становить 40 мг/л норепінефрину основи (80 мг/л норепінефрину бітартрату), а початкова швидкість інфузії для пацієнта з масою тіла 70 кг повинна становити від 10 до 20 мл/год. (від 0,16 до 0,33 мл/хв.), що еквівалентно 0,4-0,8 мг/год. норепінефрину основи (0,8-1,6 мг/год. норепінефрину бітартрату)). Деякі клініцисти можуть забажати розпочати введення з нижчою швидкістю 5 мл/год. (0,08 мл/хв.), що еквівалентно 0,2 мг/год. норепінефрину основи (0,4 мг/год. норепінефрину бітартрату).

Титрування дози

Одразу після початку інфузії норепінефрину дозу слід відтитрувати з кроком 0,1 мкг/кг/хв. норепінефрину основи з урахуванням зафіксованої пресорної дії. Дози, необхідні для досягнення і підтримки нормального артеріального тиску у окремих пацієнтів, можуть дуже відрізнятися. Метою повинно слугувати встановлення низького нормального систолічного артеріального тиску (100-120 мм рт. ст.) або досягнення достатнього середнього артеріального тиску (понад 65-80 мм рт. ст. залежно від стану пацієнта). Деякі клініцисти можуть надавати перевагу розведенню до інших концентрацій. При застосуванні розведень, відмінних від 40 мг/л, перед початком лікування ретельно перевіряють розрахунок швидкості інфузії.

Розчин норепінефрину для інфузій 40 мг/л (40 мкг/мл) норепінефрину основи			
Маса тіла пацієнта	Дози (мкг/кг/хв.)	Дози (мг/год.) норепінефрину основи	Швидкість інфузії (мл/год.)
50 кг	0,5	0,15	3,75
	0,1	0,3	7,5

(Штамп «КОНФІДЕНЦІЙНО»)



	0,25	0,75	18,75
	0,5	1,5	37,5
	1	3	75
60 кг	0,05	0,18	4,5
	0,1	0,36	9
	0,25	0,9	22,5
	0,5	1,8	45
	1	0,36	90
70 кг	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 кг	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 кг	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

Деякі клініцисти можуть надавати перевагу розведенню до інших концентрацій. При застосуванні розведень, відмінних від 40 мг/л, перед початком лікування ретельно перевіряють розрахунок швидкості інфузії.

Тривалість лікування і моніторинг

Лікування норепінефрином слід продовжувати, доки існують показання до введення судинноактивного препарату. Впродовж лікування слід проводити ретельний моніторинг пацієнта.

Відміна терапії

Введення норепінефрину слід зменшувати поступово, оскільки раптова відміна може призвести до розвитку гострої артеріальної гіпотензії.

Спосіб застосування

Для внутрішньовенного введення.

Особливі популяції

- Печінкова і ниркова недостатність
Досвіду лікування пацієнтів із порушеннями функції нирок або печінки немає.

- Пацієнти похилого віку
Застосування у дорослих описано у розділі 4.4.

(Штамп «КОНФІДЕНЦІЙНО»)



- Діти
Не рекомендується.

Спосіб застосування

Вводять у вигляді розведеного розчину за допомогою центрального венозного катетера. Швидкість інфузії слід контролювати за допомогою шприцевого насоса, інфузійного насоса або крапельної камери.

4.3 Протипоказання

Введення норепінефрину протипоказане пацієнтам з відомою гіперчутливістю до норепінефрину бітартрату або інших компонентів розчину для ін'єкцій.

4.4 Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні

Норепінефрин повинні вводити лише медичні працівники, знайомі з особливостями його застосування. Пацієнти похилого віку можуть бути особливо чутливими до впливу норепінефрину. Пацієнтам із тромбозом коронарних, брижових або периферичних судин слід дотримуватись особливої обережності, оскільки норепінефрин може підвищувати ризик розвитку ішемії і поширення зони інфаркту. Подібної ж обережності слід дотримуватись пацієнтам з артеріальною гіпотензією після інфаркту міокарда, стенокардією Принцметала, цукровим діабетом, артеріальною гіпертензією або гіпертиреозом. Норепінефрин слід з обережністю застосовувати пацієнтам з ознаками вираженої гіпоксії або гіперкапнії.

Норепінефрин слід застосовувати лише у комплексі з відповідним заміщенням об'єму крові. Щоб уникнути артеріальної гіпертензії, при введенні норепінефрину слід часто перевіряти артеріальний тиск і швидкість потоку. Екстравазація розчину може спричинити некроз тканин у місці введення. Місце введення слід часто перевіряти. При виявленні екстравазації необхідно припинити введення і невідкладно інфільтрувати уражену зону фентоламіном.

Тривале застосування будь-якого сильного вазопресора може призвести до зменшення об'єму плазми, що потребуватиме безперервної корекції за допомогою відповідної рідинної і електролітної замісної терапії. Якщо об'єми плазми невідкориговані, після припинення інфузії може відзначатись рецидив артеріальної гіпотензії або підтримка артеріального тиску може зумовити ризик тяжкого звуження периферичних і вісцеральних судин (наприклад, зменшення ниркової перфузії) зі зменшенням кровотоку і тканинної перфузії, наступною гіпоксією тканин, лактоцидозом і потенційним ішемічним ушкодженням. Норепінефрин, розчин для ін'єкцій, містить натрій, що необхідно враховувати пацієнтам на дієті з контрольованим споживанням натрію, див. розділ 6.6.

4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Огляд

Норепінефрин не рекомендується застосовувати з летючими галогенованими анестетиками, інгібіторами моноаміноксидази (ІМО), лінезолідом, трициклічними антидепресантами, адренергічно-серотонінергічними препаратами або іншими серцевими сенсibiliзуючими засобами, оскільки це може призвести до тяжкої, тривалої артеріальної гіпертензії і можливої аритмії.

(Штамп «КОНФІДЕНЦІЙНО»)



4.6 Фертильність, застосування у період вагітності та годування груддю

Доступних даних щодо впливу застосування норепінефрину на фертильність і лактацію немає.

Вагітність

Норепінефрин може порушувати плацентарну перфузію і спричиняти брадикардію у плода. Він також може мати скорочувальний вплив на матку і призводити до асфіксії плода на пізніх термінах вагітності. Отже, слід зважувати ці можливі ризики для плода і потенційну користь для матері.

4.7 Вплив на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими автоматизованими системами

Не зазначений.

4.8 Побічні реакції

Клас систем органів	Побічні реакції
Порушення психіки	Тривога
Порушення з боку нервової системи	Головний біль
Порушення з боку серця	Аритмії (при одночасному застосуванні з серцевим сенсibiliзуючим засобом), брадикардія
Порушення з боку судин	Артеріальна гіпертензія, периферична ішемія, в тому числі гангрени кінцівок, зменшення об'єму плазми при тривалому застосуванні
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітини і середостіння	Диспное
Загальні розлади і порушення у місці введення	Інфільтраційний некроз у місці введення

4.9 Передозування

Передозування може призвести до тяжкої артеріальної гіпертензії, рефлекторної брадикардії, значного зростання периферичного опору і зменшення серцевого викиду. Ці ознаки можуть супроводжуватися сильним головним болем, фотофобією, болем за грудиною, блідістю, інтенсивним потовиділенням і блюванням. У випадку передозування слід припинити лікування і розпочати відповідну коригувальну терапію.

5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

5.1 Фармакодинамічні властивості

Фармакотерапевтична група: Адренергічні і допамінергічні засоби, код АТХ: С01СА03.

Механізм дії

Судинні реакції при застосуванні звичайних доз є клінічними наслідками одночасної стимуляції альфа- і бета-адренергічних рецепторів серця і судинної системи. Окрім серця, препарат діє переважно на альфа-рецептори, спричиняючи зростання сили (і частоти, за відсутності вагального гальмування) скорочень міокарду. Периферичний опір зростає, як значення діастолічного і систолічного тиску. Зростання артеріального тиску може спричинити рефлекторне зниження частоти серцевих скорочень. Звуження судин може спричинити

(Штамп «КОНФІДЕНЦІЙНО»)



НОРЕПІНЕФРИН 1 МГ/МЛ, РОЗЧИН ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ
Модуль 1. Адміністративна інформація

(Логотип «НОВЕЛЛ ФАРМАСЬЮТИКАЛ
ЛАБОРАТОРІЗ»)

зменшення кровотоку у нирках, шкірі і гладеньких м'язах. Звуження місцевих судин може спричинити гомеостаз та/або некроз. Вплив на артеріальний тиск зникає через 1-2 хвилини після припинення інфузії.

5.2 Фармакокінетичні властивості

Виведення

Після внутрішньовенного введення до 16 % дози виводиться у незміненому вигляді з сечею, у той час як етильовані і дезаміновані метаболіти виводяться у вільній або кон'югованій формі.

5.3 Доклінічні дані з безпеки

Більшість побічних реакцій пов'язана з симпатоміметичними наслідками надлишкової стимуляції симпатичної нервової системи за участю різних адренергічних рецепторів. Норепінефрин може порушувати плацентарну перфузію і спричиняти брадикардію у плода. Він також може мати скорочувальний вплив на матку і призводити до асфіксії плода на пізніх термінах вагітності.

6 ФАРМАЦЕВТИЧНА ІНФОРМАЦІЯ

6.1 Перелік допоміжних речовин

Натрію хлорид

Натрію метабісульфіт

Кислота лимонна, моногідрат (буферизуючий засіб)

Натрію цитрат, дигідрат (буферизуючий засіб)

Вода для ін'єкцій

Азот із низьким вмістом кисню

6.2 Несумісність

Норепінефрин не можна змішувати з іншими лікарськими засобами, окрім зазначених у розділі 6.6. Відома несумісність розчинів для інфузій, що містять норепінефрин, із наступними речовинами: лугами і окислювачами, барбітуратами, хлорфеніраміном, хлортіазидом, нітрофурантоїном, новобіоцином, фенітоїном, натрію бікарбонатом, натрію йодидом, стрептоміцином. Сумісність з мішками для інфузій описана у розділі 6.6.

6.3 Термін придатності

Термін придатності лікарського засобу в оригінальній упаковці: 2 роки.

Після розведення:

Хімічна і фізична стабільність препарату продемонстрована при розведенні у 5 % розчині глюкози або суміші 0,9 % розчину натрію хлориду і 5 % розчину декстрази і зберіганні впродовж 24 годин при 25-30° С (у інфузійній системі) і при 2-8° С (у мішку для інфузій). Проте, з мікробіологічної точки зору препарат слід застосувати негайно. Якщо його не застосували негайно, відповідальність за час і умови зберігання перед застосуванням несе користувач, таке зберігання зазвичай не повинно тривати понад 24 години при обох значеннях температур.

6.4 Особливі запобіжні заходи при зберіганні

*ще триває.

(Штамп «КОНФІДЕНЦІЙНО»)



НОРЕПІНЕФРИН 1 МГ/МЛ, РОЗЧИН ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ
Модуль 1. Адміністративна інформація

(Логотип «НОВЕЛЛ ФАРМАСЬЮТИКАЛ
ЛАБОРАТОРІЗ»)

6.5 Тип та вміст первинної упаковки

Розчин для ін'єкцій у прозорій ампулі з бурштинового скла типу I.
Розміри упаковки: 5 ампул по 4 мл.

6.6 Спеціальні заходи безпеки при поводженні з невикористаним лікарським засобом або відходами лікарського засобу

Інструкції з розведення

Перед застосуванням розводять у 5 % розчині декстрози або суміші 0,9 % розчину натрію хлориду і 5 % розчину декстрози. При введенні за допомогою шприцевого насоса 2 мл концентрату додають до 48 мл 5 % розчину глюкози (або суміші 0,9 % розчину натрію хлориду і 5 % розчину декстрози), при введенні за допомогою крапельної камери 20 мл концентрату додають до 480 мл 5 % розчину глюкози (або суміші 0,9 % розчину глюкози і 5 % розчину декстрози). В обох випадках кінцева концентрація розчину для інфузій становить 40 мг/л норепінефрину основи (що еквівалентно 80 мг/л норепінефрину бігартрату). Можна застосовувати й розведення, відмінні від 40 мг/л норепінефрину основи (див. розділ 4.2). При застосуванні розведень, відмінних від 40 мг/л норепінефрину основи, перед початком інфузії ретельно перевіряють розрахунок швидкості інфузії. Препарат сумісний з мішками для інфузій з ПВХ. Будь-який невикористаний препарат або витратні матеріали слід утилізувати у відповідності з місцевими вимогами.

7 ВЛАСНИК РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

«Просвіл Хелскеа, Інк.» / «Prosweal Healthcare, Inc.»
Юніт 611 Коммон Гоал Тауер, Файненс Ст. Кор Індастрі Ст.
Мадрігал Бізнес Парк Аяла Алабанг Мантінлупа Сіті, Філіппіни /
Unit 611 Common Goal Tower, Finance St. Cor Industry St.
Madrigal Business Park Ayala Alabang Muntinlupa City, Philippines.

8 НОМЕР(-И) РЕЄСТРАЦІЙНОГО(-ИХ) ПОСВІДЧЕННЯ(-НЬ)

Зазначте

9 ВИРОБНИК

«ПТ. Новелл Фармасьютикал Лабораторіз» / «PT. Novell Pharmaceutical Laboratories»
Джл. Пос Пенгумбен Рая № 8, Сукабумі Селатан, Кібон Джерук, Джакарта Барат 11560,
Джакарта-Індонезія / Jalan Pos Pengumben Raya No. 8, Sukabumi Selatan, Kebon Jeruk, Jakarta
Barat 11560, Jakarta-Indonesia.

10 ДАТА ПЕРШОЇ РЕЄСТРАЦІЇ / ПЕРЕРЕЄСТРАЦІЇ

Зазначте

11 ДАТА ПЕРЕГЛЯДУ ТЕКСТУ

Зазначте

(Штамп «КОНФІДЕНЦІЙНО»)



*Звернула увагу
Генер. Директор*

1.3.4 SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1.NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Norepinephrine 1 mg / mL Injection

2.QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each mL solution for injection contains 1.993 mg Norepinephrine Bibitartrate equivalent to 1.000 mg Norepinephrine.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3.PHARMACEUTICAL FORM

Solution for Injection.

4.CLINICAL PARTICULARS

4.1Therapeutic Indications

Norepinephrine is indicated for use as an emergency measure in the restoration of blood pressure in cases of acute hypotension.

4.2Posology and Method of Administration

Posology

Adults

Initial Rate Infusion

When diluted as recommended in the section 6.6 (the concentration of the prepared infusion is 40 mg/litre Norepinephrine base (80 mg/litre Norepinephrine bitartrate) initial rate of infusion, at a body weight of 70 kg, should be between 10 mL/hour and 20 mL/hour (0.16 to 0.33 mL/min). This is equivalent to 0.4 mg/hour to 0.8 mg/hour Norepinephrine base (0.8 mg/hour to 1.6 mg/hour Norepinephrine bitartrate). Some clinicians may wish to start at a lower initial infusion rate of 5 mL/hour (0.08 mL/min), equivalent to 0.2 mg/hour Norepinephrine base (0.4 mg/hour Norepinephrine bitartrate).

Titration of Dose

Once an infusion of Norepinephrine has been established the dose should be titrated in steps of 0.05 - 0.1 µg/kg/min of Norepinephrine base according to the pressor effect observed. There is great individual variation in the dose required to attain and maintain normotension. The aim should be to establish a low normal systolic blood pressure (100 - 120 mm Hg) or to achieve an adequate mean arterial blood pressure (greater than 65 - 80 mm Hg – depending on the patient's condition). Some clinicians may prefer to dilute to other concentrations. If dilutions other than 40 mg/l are used, check the infusion rate calculation carefully before starting treatment.

Norepinephrine Infusion Solution 40 mg/litre (40 µg/ml) Norepinephrine Base			
Patient's Weight	Posology (µg/kg/min)	Posology (mg/hour) Norepinephrine base	Infusion Rate (ml/hour)
50 kg	0.5	0.15	3.75
	0.1	0.3	7.5
	0.25	0.75	18.75

CONFIDENTIAL



[Handwritten signature]

NOREPINEPHRINE 1 MG/ML INJECTION

Module 1. Administrative Information



	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	0.36	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

Some clinicians may prefer to dilute to other concentrations. If dilutions other than 40 mg/L are used, check the infusion rate calculation carefully before starting treatment.

Duration of Treatment and Monitoring

Norepinephrine should be continued for as long as vasoactive drug support is indicated. The patient should be monitored carefully for the duration of therapy. Blood pressure should be carefully monitored for the duration of therapy.

Withdrawal of Therapy

The Norepinephrine infusion should be gradually decreased since abrupt withdrawal can result in acute hypotension.

Route of Administration

For intravenous use.

Special Population

- Renal or Hepatic Impairment
There is no experience in treatment of renally or hepatically impaired patients.
- Elderly
As for adults but see section 4.4.

CONFIDENTIAL



[Handwritten signature]

NOREPINEPHRINE 1 MG/ML INJECTION

Module 1. Administrative Information



- Pediatric population
Not recommended.

Method of Administration

Administer as a diluted solution via a central venous catheter. The infusion should be at a controlled rate using either a syringe pump or an infusion pump or a drip counter.

4.3 Contraindications

Norepinephrine injection is contraindicated in patients with a known history of hypersensitivity to Norepinephrine bitartrate or to other components of the injection solution.

4.4 Special Warnings and Precautions for Use

Norepinephrine should only be administered by healthcare professionals who are familiar with its use. Elderly patients may be especially sensitive to the effects of Norepinephrine. Particular caution should be observed in patients with coronary, mesenteric or peripheral vascular thrombosis because Norepinephrine may increase the ischemia and extend the area of infarction. Similar caution should be observed in patients with hypotension following myocardial infarction, in patients with Prinzmetal's variant angina and in patients with diabetes, hypertension or hyperthyroidism. Norepinephrine should be used with caution in patients who exhibit profound hypoxia or hypercarbia.

Norepinephrine should be used only in conjunction with appropriate blood volume replacement. When infusing Norepinephrine, the blood pressure and rate of flow should be checked frequently to avoid hypertension. Extravasation of the solution may cause local tissue necrosis. The infusion site should be checked frequently. If extravasation occurs, the infusion should be stopped and the area should be infiltrated with Phentolamine without delay.

Prolonged administration of any potent vasopressor may result in plasma volume depletion which should be continuously corrected by appropriate fluid and electrolyte replacement therapy. If plasma volumes are not corrected, hypotension may recur when the infusion is discontinued, or blood pressure may be maintained at the risk of severe peripheral and visceral vasoconstriction (e.g., decreased renal perfusion) with diminution in blood flow and tissue perfusion with subsequent tissue hypoxia and lactic acidosis and possible ischemic injury. Norepinephrine injection contains sodium. To be taken into consideration by patients on a controlled sodium diet, see section 6.6.

4.5 Interaction With Other Medicinal Products and Other Forms of Interaction

Overview

The use of Norepinephrine with volatile halogenated anesthetics agents, Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOI), Linezolid, Tricyclic Antidepressants, Adrenergic-Serotonergic drugs or any other cardiac sensitizing agents is not recommended because severe, prolonged hypertension and possible arrhythmias may result.

4.6 Fertility, Pregnancy, and Lactation

No data are available regarding the use of Norepinephrine in fertility and lactation.

CONFIDENTIAL



[Handwritten signature]

Pregnancy

Norepinephrine may impair placental perfusion and induce fetal bradycardia. It may also exert a contractile effect on the pregnant uterus and lead to fetal asphyxia in late pregnancy. These possible risks to the fetus should therefore be weighed against the potential benefit to the mother.

4.7 Effects on Ability to Drive and Use Machines

None stated.

4.8 Undesirable Effects

System Organ Class	Undesirable Effects
Psychiatric Disorders	Anxiety
Nervous System Disorders	Headache
Cardiac Disorders	Arrhythmias (when used in conjunction with cardiac sensitizing agent), bradycardia
Vascular Disorders	Hypertension, peripheral ischemia including gangrene of the extremities, plasma volume depletion with prolonged use
Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders	Dyspnoea
General Disorders and Administration Site Conditions	Extravasation necrosis at injection site

4.9 Overdose

Overdosage may result in severe hypertension, reflex bradycardia, marked increase in peripheral resistance and decreased cardiac output. These may be accompanied by violent headache, photophobia, retrosternal pain, pallor, intense sweating and vomiting. In the event of overdosage, treatment should be withdrawn and appropriate corrective treatment initiated.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic Properties

Pharmacotherapeutic group: Adrenergic and Dopaminergic Agents, ATC code: C01CA03

Mechanism of Action

The vascular effects in the doses normally used, clinically result from the simultaneous stimulation of alpha and beta adrenergic receptors in the heart and vascular system. Except in the heart, its action is predominantly on the alpha receptors. This results increase in the force (and in the absence of vagal inhibition, in the rate) of myocardial contraction. Peripheral resistance increases and diastolic and systolic pressures are raised. The increase in blood pressure may cause a reflex decrease in heart rate. Vasoconstriction may result in decreased blood flow in kidneys, liver, skin and smooth muscles. Local vasoconstriction may cause homeostasis and/or necrosis. The effect on blood pressure disappears 1 – 2 minutes after stopping the infusion.

5.2 Pharmacokinetic Properties

Excretion

Up to 16% of an intravenous dose is excreted unchanged in the urine with methylated and deaminated metabolites in free and conjugated forms

CONFIDENTIAL



M. O. A. (signature) 59

5.3 Preclinical Safety Data

Most of the adverse effects attributable to sympathomimetic result from excessive stimulation of the sympathetic nervous system via the different adrenergic receptors. Norepinephrine may impair placental perfusion and induce fetal bradycardia. It may also exert a contractile effect on the uterus and lead to fetal asphyxia in late pregnancy.

6 PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of Excipients

Sodium Chloride
Sodium Metabisulfite
Citric Acid Monohydrate (Buffering agent)
Sodium Citrate Dihydrate (Buffering agent)
Water for Injection
Nitrogen, low oxygen

6.2 Incompatibilities

Norepinephrine must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6. Infusion solutions containing Norepinephrine bitartrate have been reported to be incompatible with the following substances: Alkalis and oxidising agents, Barbiturates, Chlorpheniramine, Chlorothiazide, Nitrofurantoin, Novobiocin, Phenytoin, Sodium bicarbonate, Sodium iodide, Streptomycin. For compatibility with infusion bags see section 6.6.

6.3 Shelf Life

Shelf-life of the medicinal product as packaged for sale: 2 years.

After dilution:

Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 24 hours at 25 – 30 °C (in infusion set) and 2 – 8 °C (in infusion bag) when diluted in 5% Glucose solution or 0.9% Sodium Chloride with 5% Dextrose Solution. However, from a microbiological point of view, the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at both temperature.

6.4 Special Precautions for Storage

*still on going.

6.5 Nature and Contents of Container

Solution for injection in an amber and glass type I transparent ampoule.

Pack sizes: 5 ampoules @ 4 mL

6.6 Special Precautions for Disposal

Dilution instructions

Dilute before use with 5% Glucose solution or 0.9% Sodium Chloride with 5% Dextrose Solution. Either adds 2 ml concentrate to 48 ml 5% Glucose solution (or 0.9% Sodium Chloride with 5% Dextrose Solution) for administration by syringe pump, or add 20 ml of concentrate to 480 ml glucose 5% Glucose solution (or 0.9% Sodium Chloride with 5% Dextrose Solution) for

CONFIDENTIAL



NOREPINEPHRINE 1 MG/ML INJECTION

Module 1. Administrative Information



administration by drip counter. In both cases the final concentration of the infusion solution is 40 mg/litre Norepinephrine base (which is equivalent to 80 mg/litre Norepinephrine bitartrate). Dilutions other than 40 mg/litre Norepinephrine base may also be used (see section 4.2). If dilutions other than 40 mg/litre Norepinephrine base are used, check the infusion rate calculation carefully before starting treatment. The product is compatible with PVC infusion bags. Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Prosweal Healthcare, Inc.
Unit 611 Common Goal Tower,
Finance St. Cor Industry St.
Madrigal Business Park Ayala Alabang
Muntinlupa City, Philippines

8MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

To be determined

9MANUFACTURER

PT Novell Pharmaceutical Laboratories
Jalan Pos Pengumben Raya No. 8, Sukabumi Selatan, Kebon Jeruk, Jakarta Barat 11560 DKI
Jakarta- Indonesia

10DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

To be determined

11DATE OF REVISION OF THE TEXT

To be determined

CONFIDENTIAL

