

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EPİNOR® 4 mg/4 ml İV infüzyon için konsantre çözelti içeren ampul

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Bir ampul 8 mg norepinefrin bitartarat (4 mg norepinefrin baza eşdeğer) içerir.

Her 1 ml'sinde 2 mg norepinefrin bitartarat (1 mg norepinefrin baza eşdeğer) içerir.

#### Yardımcı Madde(ler):

Her 1 ml'sinde;

Sodyum metabisülfid	1 mg
Sodyum klorür	8.59 mg
Sodyum hidroksit çözeltisi	pH ayarı için
Hidroklorik asit çözeltisi	pH ayarı için
Enjeksiyonluk su	k.m.

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon için konsantre çözelti.

Steril, berrak, renksiz, görünen partikülü olmayan sulu çözeltidir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

EPİNOR, akut hipotansiyon durumlarında kan basıncının normale döndürülmesinde endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

EPİNOR sadece uzmanlaşmış tıbbi personel tarafından uygulanmalıdır.

EPİNOR, 8 mg/4 ml norepinefrin bitartarat içermektedir. Doz epinefrin baz üzerinden hesaplanır. Norepinefrin bitartaratın 2 mg'ı 1 mg epinefrin baza eşdeğerdir. Dolayısıyla her ampulde 4 mg norepinefrin baz bulunmaktadır.

Parenteral ilaç ürünleri uygulanmadan önce partiküllü madde olup olmadığı ve renginin bozulup bozulmadığı gözle kontrol edilmelidir. Parenteral norepinefrin İV infüzyon ile uygulanır.

### **Yetişkinlerde**

#### **Kan basıncının düzeltilmesi**

Akut hipotansif durumlarında: Kan hacmi deplesyonu, herhangi bir vazopressör kullanılmadan önce mümkün olduğunca tam olarak düzeltilmelidir. Norepinefrin, kan hacmi replasmanı sırasında veya öncesinde uygulanabilir.

Olağan doz:

İnfüzyon genellikle başlangıçta 2-3 ml/dakika (dakikada 8-12 µg veya 0,11-0,17 mikrogram/kg/dakika) olarak verilir ve kan basıncındaki duruma göre miktar ayarlanır. Kan basıncı değeri başlangıçta her iki dakikada bir kaydedilir ve infüzyon hızı sürekli gözlenir. Hastanın başlangıç dozuna cevabı gözlemledikten sonra, akış hızı, hayati organlarda sirkülasyonu devam ettirmek için yeterli normal kan basıncını (genellikle 80-100 mm Hg sistolik) oluşturmak ve devam ettirmek için ayarlanır. Daha önceden hipertansif olan hastalarda, kan basıncının daha önceden var olan sistolik basıncın 400 mm Hg'den daha fazlasına yükseltilmemesi önerilmektedir.

Seyreltilen çözeltinin 0,5-1 ml/dakika ortalama akışı (veya 0,03-0,06 mikrogram/kg/dakika) genellikle tatmin edici kan basınç değerlerini elde etmek için yeterlidir.

Yukarıda anlatılan pozoloji kesin değildir. Doz hastanın kalbinin ve kan damarlarının durumuna bağlı olarak belirlenir. Ürüne hassasiyet kişiden kişiye önemli farklılıklar gösterebilir.

Eğer hasta hipotansif kalıyorsa 24 saatte 4 ml'lik 17 ampule kadar miktarların (0,67 mikrogram/kg/dakikaya denk gelen miktar) uygulanması gerekebilir, ama her zaman gizli kan hacim deplesyonundan şüphelenilmeli ve eğer gerekliyse düzeltilmelidir. Santral venöz basınç takibi bu durumun tespitinde ve tedavisinde genellikle yardımcı olur.

Tedavi süresi:

Tedavi süresi her bir klinik vaka için farklıdır ve 1-2 saatten 6 güne kadar değişebilir. İnfüzyon, yeterli doku infüzyonu ve yeterli kan basıncına kadar devam ettirilmelidir.

Kan basıncının ciddi bir şekilde düşmesini önlemek için infüzyon yavaş yavaş azaltılarak durdurulmalıdır.

### **Uygulama şekli:**

• Dilüsyon:

EPİNOR, 1 litre %5 glukoz içinde veya %0.9 sodyum klorür ve %5 glukoz karışımında (50/50) seyreltilerek iv infüzyon şeklinde uygulanır. Tuzsuz diyet uygulanan hastalarda yalnız %5'lik glukoz çözeltisi içinde seyreltilir. Glukoz çözeltisi norepinefrinin, L-norepinefrin'e oksidasyonunu önlemek amacıyla kullanılır.

Norepinefrinin istenen konsantrasyonlarını elde etmek için ampul içeriklerinin dilüsyonlarını hesaplamada, aşağıdaki tablo referans olarak kullanılabilir:

Elde edilmek istenen Norepinefrin baz içeriği	Kullanılacak ampul sayısı	Kullanılacak dilüsyon çözelti hacmi
4 mikrogram/ml	1	1 litre
8 mikrogram/ml	2	1 litre
12 mikrogram/ml	3	1 litre
16 mikrogram/ml	4	1 litre
20 mikrogram/ml	5	1 litre

EPİNOR plazma veya tam kanla karıştırılmaz, uygulama ayrı ayrı yapılmalıdır (örneğin aynı anda verilecekse, Y-tüp veya ayrı ayrı kapların kullanılması gerekir).

• Sıvı alımı:

Dilüsyonun derecesi klinik hacim gereksinimlerine bağlıdır.

Eğer, birim zamanda aşırı dozda presör ajan içeren bir akış hızı için sıvının (dekstroz) yüksek hacimleri gerekliyse, 4 mikrogram/ml'den daha seyrek bir çözelti kullanılmalıdır. Öte yandan, sıvının yüksek hacimleri istenmediği zaman, 4 mikrogram/ml'den daha yüksek bir konsantrasyon gerekli olabilir.

• Enjeksiyon bölgesi:

Norepinefrin sadece intravenöz infüzyon olarak kullanılır. Norepinefrin infüzyonları geniş bir ven içine yapılmalıdır. Özellikle antekubital venler tercih edilir, çünkü bu durumda uzamış vazokonstriksiyondan dolayı üzerini örten dokunun nekroz riski zayıf gözükmemektedir. Alt ekstremitte bölgesindeki venlere enjeksiyondan kaçınılmalıdır.

• Kan basıncı kontrolü:

İnfüzyonun başlangıcından istenen kan basıncı elde edilene kadar her iki dakikada bir kan basıncı kontrol edilmelidir. Eğer uygulama devam edecekse, istenen kan basıncına ulaşıktan sonra her beş dakikada bir kontrol edilmelidir.

İnfüzyon akış hızı sık sık kontrol edilmelidir ve hasta infüzyon sırasında asla yalnız bırakılmamalıdır.

• Ekstravazasyon riski:

İnfüzyon akış serbestliği sık sık kontrol edilmelidir.

Artan permeabilite ile ven duvarının vazokonstriksiyonundan dolayı, venin etrafındaki dokularda ilaç sızıntısı meydana gelebilir. Bu durum kesin ekstravazasyondan dolayı değildir ve dokuların solmasına neden olur. Bundan dolayı, eğer soluklaşma meydana gelirse, lokal vazokonstriksiyonun etkilerini azaltmak için infüzyon bölgesi değiştirilmelidir.

• Ekstravazasyondan dolayı olan iskeminin tedavisi:

İlacın damar dışına sızıntısı sırasında veya damar dışına enjeksiyonda, kan damarlarında ilacın vazokonstriktif 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.

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

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Böbrek / Karaciğer yetmezliği:**

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

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Yeni doğanlarda norepinefrin etkilerine ait çalışmalar yeterli değildir. 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.

#### **Geriatrik popülasyon:**

Yaşlılarda, özellikle de sempatomimetik ajanlara ve norepinefrine duyarlı olanlarda, dikkatli kullanılmalıdır.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

EPİNOR aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Norepinefrine veya ilacın içeriğindeki diğer yardımcı maddelere aşırı duyarlılık: EPİNOR yardımcı madde olarak sodyum metabisülfid içerir. Bu nadiren ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonlarına ve bronkospazma neden olabilir.
- Hipertansiyon: Hipertansif hastalar norepinefrinin presör etkilerine daha duyarlı olabilirler.
- Hipertroidizm: Böyle hastalar norepinefrinin etkilerine aşırı duyarlıdır ve düşük dozlarda toksisite meydana gelebilir.
- Prinzmetal's Anjini: Bu hastalarda, koroner kan akışı 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 EPİNOR, kloroform, siklopropan ve halotan anestezisi sırasında kontrendikedir.

### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Kardiyovasküler sistem:

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.

Kan:

Oksijen eksikliği veya kan karbonik gazlarının aşırı konsantrasyonlarında, EPİNOR kullanımı kardiyak ritim bozukluklarına (nabzın hızlanması veya kalbin koordine olmayan ve efektif olmayan kontraksiyonları) neden olabileceğinden EPİNOR doktor kararı olmadan kullanılmamalıdır.

Ekstravazasyon:

Noradrenalin ciddi bir doku tahriş edicisidir ve sadece çok seyreltilmiş çözeltileri kullanılmalıdır. Eğer mümkünse geniş bir venin içine merkezi olarak infüze edilmelidir ve ekstravazasyondan kaçınmak için dikkat edilmelidir.

Hipertroidizm, diyabet, dar açılı glokom ve prostat hipertrofinde dikkatli kullanılmalıdır.

EPİNOR yardımcı madde olarak sodyum metabisülfid içerir, bu ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonlarına ve bronkospazma neden olabilir.

EPİNOR her ampulde 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

EPİNOR, kloroform, siklopropan ve halotan anestezisi sırasında birlikte kullanılmamalıdır (Bkz. 4.3. Kontrendikasyonlar). Aritmiler propranolol gibi B-adrenerjik bloklayıcı ilaç uygulanması ile tedavi edilmelidir.

EPİNOR aşağıdaki ilaçları alan hastalarda potansiyel tehlikeli etkileşimler nedeniyle çok dikkatli kullanılmalıdır:

- Atropin sülfat
- Trisiklik antidepresanlar (örn. İmipramin),
- Antihistaminikler (difenilhidramin, tripelemin, deksklorfeniramin),
- Ergotamin türevi bazı alkaloidler, guanethidin veya metildopa, norepinefrinin vazopressör etkisini potansiyalize edebilirler ve ciddi ve inatçı hipertansiyona neden olabilirler.
- MAOI (monoamin oksidaz) inhibitörleri ile ciddi ve uzamış hipertansiyon meydana gelebilir.
- Yüksek miktarda dijitalin ve kinidin, aritmilere neden olabilir.
- Furosemid ve diğer diüretikler, norepinefrine arteriyel cevabı azaltabilir.

Damarlardaki  $\alpha$  adrenerjik etkiden kaynaklanan vazopressör etki fentolamin mezilat gibi  $\alpha$ -bloklayıcı ajanın eş zamanlı uygulanması ile azaltılabilir. Bir  $\beta$  bloklayıcı ajanın (propranolol) uygulanması kalp üzerindeki ilacın uyarıcı etkisinin ( $\beta_1$  adrenerjik etkiden gelen) azalmasına neden olurken, arteriolar dilatasyonun azalmasını ( $\beta_2$  adrenerjik etkiden gelen) takip eden hipertansör etki de artar.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

**Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C

#### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

EPİNOR'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. Bu nedenle hamilelikte, çok gerekli ise kullanılmalıdır. Norepinefrin plasentadaki kan sirkülasyonunu azaltacağından fetüsün kalp ritminde yavaşlamaya neden olabilir. Ayrıca, uterus kasılma oranını artırabilir ve gebeliğin son döneminde fetüsün boğulmasına neden olabilir. Bu nedenle, EPİNOR'un sağlayacağı klinik avantajların fetüste doğuracağı muhtemel risklerden daha fazla olduğu acil durumlarda kullanılmalıdır.

## **Laktasyon dönemi**

Norepinefrinin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Norepinefrinin süt ile atılımı hayvanlar üzerinde araştırılmamıştır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da EPİNOR tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve EPİNOR tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

## **Üreme yeteneği/Fertilite**

Norepinefrin ile hayvan reproduksiyon çalışmaları yapılmamıştır.

### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

EPİNOR'un araç ve makine kullanımı üzerinde etkisi yoktur.

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

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

### **Sinir sistemi bozuklukları**

Yaygın olmayan: Anksiyete, uykusuzluk, konfüzyon, sefalji, baş ağrısı, psikotik durum, güçsüzlük, tremor, hipervijilans, anoreksi, bulantı ve kusma

### **Göz hastalıkları**

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

### **Kardiyak hastalıklar**

Yaygın: Taşikardi, bradikardi, aritmiler, palpasyon, kalpteki  $\beta_1$  adrenerjik etkiden kaynaklanan kardiyak kasın kontraktilesinde artış, akut kardiyak yetmezlik.

### **Vasküler hastalıklar**

Çok yaygın: Arteriyel hipertansiyon ve doku hipoksisi: Potent vazokonstriktör etkiden dolayı iskemik hasar.

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın olmayan: Solunum yetmezliği ve güçlüğü, dispne.

## Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Enjeksiyon bölgesinde iritasyon ve nekroz, uzuvlar ve yüzde soğukluk ve solgunlukla sonuçlanabilecek kan damarlarının büzülmesi.

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; eposta: 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, fotofobi, retrosternal ağrı, solukluk, aşırı terleme ve kusma.

Norepinefrinin 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. Uzun infüzyonları ekstremitelerin kangreni takip edebilir. İnfüzyon bölgesinde bozulmuş sirkülasyon (ekstrevasyonlu veya ekstrevasyonsuz), sıcak sargı ve 5 mg/ml serum fizyolojik içindeki fentolamin çözeltisinin infiltrasyonu ile hafifletilebilir.

Herhangi bir potent vazopressörün uzun süreli 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 stabilize oluncaya kadar uygulama kesilmelidir.

Antidot: Fentolamin mezilat gibi bir alfa-blokerin (5-10 mg) intravenöz uygulanması. Eğer gerekirse bu doz tekrarlanabilir.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1 Farmakodinamik özellikler

**Farmakoterapötik grup:** Adrenerjik ilaçlar

**ATC kodu:** C01CA03

Norepinefrin, adrenal medullada sentezlenen endojen bir katekolamindir ve epinefrinin biyokimyasal öncülüdür. Norepinefrin  $\alpha$ -adrenerjik reseptörler üzerinde ağırlıklı olarak doğrudan etki gösterir. Norepinefrin ayrıca kalp  $\beta$ - adrenerjik reseptörlerini de doğrudan stimüle eder ( $\beta_1$ -adrenerjik reseptörleri) fakat bronşlarda veya periferel kan damarlarında bulunmayanları ( $\beta_2$ -adrenerjik reseptörleri) etkilemez. Bununla birlikte, norepinefrin  $\beta_1$  reseptörleri üzerinde epinefrin ve izoproterenol'den daha az etkilidir. Beta adrenerjik etkiler, adenil siklaz aktivitesi stimülasyonundan oluşurken;  $\alpha$ -adrenerjik etkilerin, adenil siklaz enzimi inhibisyonuyla siklik adenzin-3',5'-monofosfat (AMP) üretimi inhibisyonundan oluşur.

Norepinefrinin terapötik dozlarının ana etkileri vazokonstrüksiyon ve kardiyak stimülasyondur.

Kardiyovasküler etkiler: Norepinefrin,  $\alpha$ -adrenerjik reseptörler üzerindeki 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  $\beta_1$ -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, norepinefrinin 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.

##### 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:

Norepinefrinin 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. Majör 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**

Herhangi bir veri mevcut değildir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Sodyum metabisülfid  
Sodyum klorür  
Hidroklorik Asit (pH ayarlayıcı)  
Sodyum Hidroksit (pH ayarlayıcı)  
Enjeksiyonluk su

### **6.2. Geçimsizlikler**

Norepinefrin; alkali çözeltiler veya oksidatif maddeler, barbitüratlar, klorfeniramin, klorotiyazit, nitrofurantoin, novobiosin, fenitoin, sodyum bikarbonat, sodyum iyodür, streptomisin, insülin (bir geçimsizlik bildirilmiştir) ile geçimsizdir.

Norepinefrinin gliserol, asetoasetat,  $\beta$ -hidroksibutirat ve glukoz'un dolaşımdaki seviyelerini artırdığı gösterilmiştir. Plazma insülini, laktat, piruvat ve alanin seviyeleri norepinefrin ile düşer.

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

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay (açılmamış ampul)

Ampul açıldıktan sonra hemen seyreltilmelidir. Mikrobiyolojik açıdan bakıldığında, ürün seyreltildikten sonra hemen kullanılmalıdır. Seyreltildiğinde (%5 dekstroz veya %5 dekstroz ve %0.9 sodyum klorür çözeltisi karışımı ile) 25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklandığında, 24 saat içinde kullanılmalıdır.

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

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 10 adet 4 ml çözelti içeren amber renkli tip I cam ampul.

#### **6.6. Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da artık madde materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

#### **7. RUHSAT SAHİBİ:**

TÜM EKİP İLAÇ A.Ş.

Tuzla Kimya Sanayicileri Organize Sanayi Bölgesi

Melek Aras Bulvarı Aromatik Cad.

No:55 Tuzla / İstanbul

Tel : 0 216 593 24 25 (Pbx)

Faks : 0 216 593 31 41

#### **8. RUHSAT NUMARASI**

-

#### **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 22.11.2016

Ruhsat yenileme tarihi:

#### **10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ**

KÜB Onay Tarihi: 2016/846

## KULLANMA TALİMATI

**EPİNOR® 4 mg/4 ml İV infüzyon için konsantre çözelti içeren ampul**  
**Steril, apirojen**  
**Damar içine uygulanır.**

- **Etkin madde:** Her ampul 8 mg norepinefrin bitartarat (4 mg norepinefrin baza eşdeğer) içerir.
- **Yardımcı maddeler:** Sodyum klorür, sodyum metabisülfid, enjeksiyonluk su, hidroklorik asit (pH ayarı için), sodyum hidroksit (pH ayarı için).

**Bu ilacı kullanmaya başlamadan önce KULLANMA TALİMATINI dikkatlice okuyunuz, çünkü sizin için önemli bilgiler içermektedir.**

- *Bu kullanma talimatını saklayınız. Daha sonra tekrar okumaya ihtiyaç duyabilirsiniz.*
- *Eğer ilave sorularınız olursa, lütfen doktorunuza veya eczacınıza danışınız.*
- *Bu ilaç kişisel olarak size reçete edilmiştir, başkalarına vermeyiniz.*
- *Bu ilacın kullanımı sırasında doktora veya hastaneye gittiğinizde bu ilacı kullandığınızı doktorunuza söyleyiniz.*
- *Bu talimatta yazılanlara aynen uyunuz. İlaç hakkında size önerilen dozun dışında yüksek veya düşük doz kullanmayınız.*

### **Bu Kullanma Talimatında:**

1. **EPİNOR nedir ve ne için kullanılır?**
2. **EPİNOR'u kullanmadan önce dikkat edilmesi gerekenler**
3. **EPİNOR nasıl kullanılır?**
4. **Olası yan etkiler nelerdir?**
5. **EPİNOR'un saklanması**

**Başlıkları yer almaktadır.**

### **1. EPİNOR nedir ve ne için kullanılır?**

EPİNOR hastanede uzmanlaşmış tıbbi personel tarafından kullanılması gereken bir ilaçtır.

EPİNOR 10 adet 4 ml çözelti içeren amber renkli tip I cam ampullerden oluşmaktadır. Her bir ampul etkin madde olarak norepinefrin bitartarat içerir.

EPİNOR çözelti şeklinde sunulur ve sadece seyreltikten sonra damar içine uygulanır.

EPİNOR aşağıdaki acil durumlarda kullanılır;

- Akut hipotansiyon durumlarında kan basıncının normale döndürülmesinde.

### **2. EPİNOR'u kullanmadan önce dikkat edilmesi gerekenler**

**EPİNOR'u aşağıdaki durumlarda KULLANMAYINIZ**

- Norepinefrine veya EPİNOR'un içeriğindeki diğer yardımcı maddelere alerji durumlarında.
- Hipertansiyon (yüksek kan basıncı) durumlarında, çünkü hipertansif hastalar kan basıncının artışı altında norepinefrinin etkilerine daha duyarlı olabilirler.

- Kan hacim eksikliğinden dolayı olan hipotansiyon durumlarında.
- Kanda aşırı karbondioksit (hiperkapni), doku oksijen yetmezliği (hipoksi) ve tıkaçıcı damar hastalığı durumlarında.
- Prinzmetal's Anjini diye adlandırılan dinlenme sırasında görülen kalp ile ilgili göğüs ağrısı durumlarında, çünkü bu hastalarda koroner (kalbin kan damarları) kan akımı miyokardiyal enfarktüse (kalp krizi) neden olabilecek süre ve büyüklükte düşebilir.
- Hipertroidizm (tiroid bezinin aşırı çalışması) durumlarında böyle hastalar norepinefrinin etkilerine aşırı duyarlıdır ve düşük dozlarda toksisite meydana gelebilir.
- Kloroform, siklopropan ve halotan anestezisi sırasında çünkü norepinefrin kalp kaslarının uyarılabilirliğini artırabilir ve kalbin hızlı ve düzensiz kasılmalarına neden olabilir.

### **EPİNOR'u aşağıdaki durumlarda DİKKATLİ KULLANINIZ**

- EPİNOR alt ekstremitte bölgesi damarlarına enjekte edilmemelidir.
- EPİNOR'un güçlü etkisi nedeniyle doz aşımı sonucu kan basıncında tehlikeli bir yükseliş riski her zaman vardır. Kan basıncının aşırı yükselmesi durumunda tedavi durdurulmalıdır.
- Kan damarlarını daraltan herhangi bir güçlü ilacın uzun süreli kullanımı, damarlarda ki plazma hacminde bir düşüşe yol açabilir. Bu eksiklik su ve uygun tuzların yardımıyla kalıcı olarak giderilmelidir.
- Şeker hastalığı (diyabet), dar açılı glokom veya prostat büyümesi durumunda dikkatli olunmalıdır.
- Norepinefrin güçlü bir doku tahriş edicidir, bundan dolayı sadece çok seyreltilmiş çözeltileri kullanılmalıdır. Eğer enjeksiyon alanında yanma veya ağrı hissederseniz acilen doktorunuza haber verin, çünkü çözelti kan damarlarının dışındaki dokularınıza çıkıyor olabilir.

Bu uyarılar geçmişteki herhangi bir dönemde dahi olsa sizin için geçerliyse lütfen doktorunuza danışınız.

### **EPİNOR'un yiyecek ve içecek ile kullanılması**

Geçerli değildir.

### **Hamilelik**

*İlacı kullanmadan önce doktorunuza veya eczacınıza danışınız.*

EPİNOR plasentanın kan dolaşımını düşürebilir ve fetüsün kalp ritminin hızlanmasına neden olabilir. Ayrıca rahim üzerinde kasılma etkisi yaratabilir ve gebeliğin sonunda fetüsün boğulmasına neden olabilir. Bu nedenle, hamile bir kadının hayata döndürülmesi sırasında, eğer klinik faydaları, bebeğe olası risklerden daha fazlaysa kullanılmalıdır.

*Tedaviniz sırasında hamile olduğunuzu fark ederseniz hemen doktorunuza veya eczacınıza danışınız.*

### **Emzirme**

*İlacı kullanmadan önce doktorunuza veya eczacınıza danışınız.*

Norepinefrinin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir.

Norepinefrinin süt ile atılımı hayvanlar üzerinde araştırılmamıştır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da EPİNOR tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydasını ve EPİNOR tedavisinin emziren anne açısından faydasını dikkate alarak doktorunuz karar verecektir.

### **Araç ve makine kullanımı**

EPİNOR'un araç ve makine kullanımı üzerinde etkisi yoktur.

### **EPİNOR'un içeriğinde bulunan bazı yardımcı maddeler hakkında önemli bilgiler**

EPİNOR yardımcı madde olarak sodyum metabisülfite içerir, bu (özellikle sülfite duyarlı hastalarda) çok nadiren ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonlarına ve bronkospazma neden olabilir.

EPİNOR her ampulde 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

### **Diğer ilaçlar ile birlikte kullanımı**

Genel anestezi esnasında kullanılan kloroform, siklopropan veya halotan gibi (kalp kaslarının uyarılabilirliğini arttıran ve kalbin hızlı ve düzensiz kasılmalarına neden olan maddeler) bazı ilaçlar ile EPİNOR kullanılmamalıdır.

Yavaş kalp atışı, hipotansiyon ve kalp ritim bozukluğunda ve kullanılan Atropin sülfat, alerjide kullanılan antihistaminikler (difenilhidramin, tripelemin, deksklorfeniramin) ile dikkatli kullanılmalıdır.

Ergotamin türevi bazı alkaloidler (guanetidin veya metildopa) norepinefrinin vazopressör etkisini potansiyalize edebilirler ve ciddi ve inatçı hipertansiyona neden olabilirler.

Yüksek miktarda dijitalin ve kinidin alan hastalarda kalp ritmi bozuklukları oluşabilir.

Rezerpin, guanetidin ve kokain EPİNOR etkilerini arttırabilir.

Depresyonu tedavi etmekte kullanılan trisiklik antidepresanlar (örn. İmipramin) ve monoamin oksidaz inhibitörleri ile kullanılmamalıdır.

Furosemid ve diğer diüretikler (idrar üretimini arttırmak için kullanılan ilaçlar) ile dikkatli kullanılmalıdır.

Norepinefrinin gliserol, asetoasetat, β-hidroksibutirat ve glukozun dolaşımdaki seviyelerini artırdığı gösterilmiştir. Plazma insülini, laktat, piruvat ve alanin seviyeleri norepinefrin ile düşer.

*Eğer reçeteli ya da reçetesiz herhangi bir ilacı şu anda kullanıyorsanız veya son zamanlarda kullandıysanız lütfen doktorunuza veya eczacınıza bunlar hakkında bilgi veriniz.*

### **3. EPİNOR nasıl kullanılır?**

#### **Uygun kullanım ve doz / uygulama sıklığı için talimatlar:**

EPİNOR % 5'lik glukoz çözeltisi veya % 5 glukoz ve % 0,9 NaCl karışımı içerisinde seyreltilerek size uygulanacaktır.

Doktorunuz hastalığınıza bağlı olarak ilacınızın dozunu belirleyecektir.

Sağlık personeline yönelik bilgiler bu belgenin sonunda yer almaktadır.

**Uygulama yolu ve metodu:**

EPİNOR, tercihen kolunuzdaki geniş bir damara infüzyon ile uygulanacaktır.

*Eğer EPİNOR'un etkisinin çok güçlü veya zayıf olduğuna dair bir izleniminiz var ise doktorunuz veya eczacınız ile konuşunuz.*

**Kullanmanız gerekenden fazla EPİNOR kullandıysanız**

EPİNOR hastane ortamında doktorunuz tarafından uygulanacaktır. Bu nedenle gerekenden fazla ilaç verilmesi olası değildir. Ancak herhangi bir endişeniz varsa doktorunuz veya hemşireniz ile konuşunuz.

Aşırı doz durumlarında veya aşırı duyarlı insanlardaki olağan dozlarda, şu etkiler daha sık görülebilir: Hipertansiyon, ışıktan korkma, göğüs kemiğinin arkasında ağrı, solukluk, aşırı terleme ve kusma.

Tedavi:

Hastanın durumu stabilize oluncaya kadar uygulama kesilmelidir.

Antidot: Fentolamin mezilat gibi bir alfa-blokerin (5-10 mg) intravenöz uygulanması. Eğer gerekirse bu doz tekrarlanabilir.

*Uygulanması gerekenden fazla EPİNOR kullanıldığını düşünüyorsanız, bir doktor veya eczacı ile konuşunuz.*

**EPİNOR'u kullanmayı unutursanız**

Geçerli değildir.

Bu ilacın kullanımıyla ilgili başka sorularınız olursa, doktorunuza sorunuz.

**4. Olası yan etkiler nelerdir?**

Tüm ilaçlar gibi, EPİNOR'un içeriğinde bulunan maddelere duyarlı olan kişilerde yan etkiler olabilir.

Yan etkiler aşağıdaki kategorilerde gösterildiği şekilde sıralanmıştır:

Çok yaygın	: 10 hastanın en az 1'inde görülebilir.
Yaygın	: 10 hastanın birinden az, fakat 100 hastanın birinden fazla görülebilir.
Yaygın olmayan	: 100 hastanın birinden az, fakat 1000 hastanın birinden fazla görülebilir.
Seyrek	: 1000 hastanın birinden az görülebilir.
Çok seyrek	: 10 000 hastanın birinden az görülebilir.

**Çok yaygın:**

- Yüksek tansiyon ve dokuda oksijen yetersizliği: Güçlü damar daraltıcı etkiden dolayı iskemik hasar.

**Yaygın:**

- Çarpıntı, düşük nabız, kalp ritminde bozulma, düzensiz kalp atışı, kalpteki  $\beta_1$ -adrenerjik etkiden kaynaklanan kalp kasının kasılmasındaki artış, akut kalp yetmezliği.

**Yaygın olmayan:**

- Endişe, uykusuzluk, sersemlik, baş ağrısı, psikotik durum, güçsüzlük, çarpıntı, dikkat artışı, iştahsızlık, bulantı ve kusma.
- Göz içi basıncının ani yükselişi: iridokorn açısının kapanmasına anatomik olarak ön yatkınlığı olanlarda çok siktir.

- Solunum yetmezliği ve güçlüğü, nefes darlığı.
- Enjeksiyon bölgesinde tahriş ve doku ölümü, uzuv ve yüzde soğukluk ve solgunlukla sonuçlanabilecek kan damarlarının büzüşmesi.

Kan hacim yerine konması yapılmadan, kan basıncını devam ettirmek için sürekli norepinefrin uygulaması aşığıdaki semptomlara neden olabilir:

- Ciddi çepersel ve iç organsal damar daralması
- Renal kan çıkışında azalma
- İdrar üretiminde azalma
- Dokularda yetersiz oksijen düzeyi
- Kanda laktik asit seviyesinde artış

Norepinefrinin olası hayatı tehdit edici etkileri, onun doz ilişkili hipertansif etkisinden kaynaklanmaktadır. Akciđer ödemi ve beyin kanaması ile akut hipertansiyon meydana gelebilir.

İntravenöz infüzyon sırasında norepinefrin sızıntısı infüzyon alanının çevresinde uyuşukluğa ve doku ölümüne neden olabilir. Uzmanış infüzyonları ekstremiteletin kangreni takip edebilir. İnfüzyon bölgesinde bozulmuş sirkülasyon (sızıntılı veya sızıntısız olabilir) sıcak sargı ve fentolamin (5mg/10ml serum fizyolojik ile seyreltilmiş) ile alanın infiltrasyonu ile hafifletilebilir.

Plazma insülini, laktat, piruvat ve alanin seviyeleri norepinefrin ile düşer.

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

*Eğer bu kullanma talimatında bahsi geçmeyen herhangi bir yan etki ile karşılaşırsanız doktorunuzu veya eczacınızı bilgilendiriniz.*

#### Yan etkilerin raporlanması

Kullanma Talimatında yer alan veya almayan herhangi bir yan etki meydana gelmesi durumunda hekiminiz, eczacınız veya hemşireniz ile konuşunuz. Ayrıca karşılaştığınız yan etkileri [www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr) sitesinde yer alan "İlaç Yan Etki Bildirimi" ikonuna tıklayarak ya da 0 800 314 00 08 numaralı yan etki bildirim hattını arayarak Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildiriniz. Meydana gelen yan etkileri bildirerek kullanmakta olduğunuz ilacın güvenliliği hakkında daha fazla bilgi edinilmesine katkı sağlanmış olacaksınız.

#### **5. EPİNOR'un saklanması**

*EPİNOR'u çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.*

EPİNOR ampulleri 25°C altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında ışıktan koruyarak saklayınız.

Seyreltilen infüzyon çözeltileri 25°C ortam sıcaklığında % 0,9'luk sodyum klorür içeren (karışım 50/50 h/h) veya içermeyen % 5'lik dekstroz çözeltilerinde 24 saat stabildir.

**Son kullanma tarihi ile uyumlu olarak kullanınız.**

*Ambalajdaki son kullanma tarihinden sonra EPİNOR'u kullanmayınız.*

Eğer üründe ve/veya ambalajında bozukluklar fark ederseniz EPİNOR'u kullanmayınız.

*Çevreyi korumak amacıyla kullanmadığınız EPİNOR'u şehir suyuna veya çöpe atmayınız. Bu konuda eczacınıza danışınız.*

***Ruhsat sahibi:***

TÜM EKİP İLAÇ A.Ş.  
Tuzla Kimya Sanayicileri Organize Sanayi Bölgesi  
Melek Aras Bulvarı Aromatik Cad.  
No:55 Tuzla / İstanbul  
Tel : 0 216 593 24 25 (Pbx)  
Faks : 0 216 593 31 41

***Üretim yeri:***

TÜM EKİP İLAÇ A.Ş.  
Tuzla Kimya Sanayicileri Organize Sanayi Bölgesi  
Melek Aras Bulvarı Aromatik Cad.  
No:63 Tuzla / İstanbul  
Tel : 0 216 593 24 25 (Pbx)  
Faks : 0 216 593 31 41

*Bu kullanma talimatı 22/11/2016 tarihinde onaylanmıştır.*

**AŞAĞIDAKİ BİLGİLER BU İLACI UYGULAYACAK SAĞLIK PERSONELİ İÇİNDİR**

**Kullanım, ambalaj ve imha bilgileri**

- 1) İnfüzyon için konsantre çözelti aşağıda belirtilen dilüsyon çözeltisi ile seyreltilmelidir. İntravenöz infüzyon için norepinefrin dilüsyonu esnasında aseptik teknik kullanınız.
- 2) Enjeksiyon ile uygulanan ürünler her zaman görsel olarak incelenmeli ve partikül varlığı veya renk değişimi durumunda kullanılmamalıdır.
- 3) Norepinefrin sadece intravenöz infüzyon olarak kullanılır. Norepinefrin infüzyonları geniş bir ven içine yapılmalıdır. Özellikle antekubital venler tercih edilir, çünkü bu durumda uzamış vazokonstrüksiyondan dolayı üzerini örten dokunun nekroz riski zayıf gözükmemektedir. Alt ekstremitelerden kaçınmak gereklidir.
- 4) Damar dışına enjeksiyon durumunda, etkilenen bölgeler fentolamin mezilat ile yıkanmalıdır.
- 5) İntravenöz kateteri bir enjektör iğnesi yoluyla uygun bir merkezi vene takın ve yapıştırıcı bantla sabitleyin.
- 6) İnfüzyon bölgesi serbest akış için sık sık kontrol edilmelidir.



7) Kan basıncının düzenli izlenmesi gereklidir. İnfüzyonun başlangıcından istenen kan basıncı elde edilene kadar her iki dakikada bir, eğer uygulama devam etmeliyse, istenen kan basıncına ulaşıldıktan sonra her beş dakikada bir yapılmalıdır.

8) İnfüzyon akış hızı bir infüzyon sistemiyle sabit olarak takip edilmelidir ve hasta infüzyon boyunca gözlenmelidir.

9) Kullanılmamış ürün yerel kurallara uygun olarak atılmalıdır.

### Kan basıncının düzeltilmesi

Akut hipotansif durumlarda: Kan hacmi depleasyonu, herhangi bir vazopressör kullanılmadan önce mümkün olduğunca tam olarak düzeltilmelidir. Norepinefrin, kan hacmi replasmanı sırasında veya öncesinde uygulanabilir.

Olağan doz:

İnfüzyon genellikle başlangıçta 2-3 ml/dakika (dakikada 8-12 µg veya 0,11-0,17 mikrogram/kg/dakika) olarak verilir ve kan basıncındaki duruma göre miktar ayarlanır. Kan basıncı değeri başlangıçta her iki dakikada bir kaydedilir ve infüzyon hızı sürekli gözlenir.

Hastanın başlangıç dozuna cevabı gözlemledikten sonra, akış hızı, hayati organlarda sirkülasyonu devam ettirmek için yeterli normal kan basıncını (genellikle 80-100 mm Hg sistolik) oluşturmak ve devam ettirmek için ayarlanır. Daha önceden hipertansif olan hastalarda, kan basıncının daha önceden var olan sistolik basıncın 400 mm Hg'den daha fazlasına yükseltilmemesi önerilmektedir.

Seyreltilen çözeltinin 0,5 – 1 ml/dakika ortalama akışı (veya 0,03-0,06 mikrogram/kg/dakika) genellikle tatmin edici kan basınç değerlerini elde etmek için yeterlidir.

Yukarıda anlatılan pozoloji kesin değildir. Doz hastanın kalbinin ve kan damarlarının durumuna bağlı olarak belirlenir. Ürüne hassasiyet kişiden kişiye önemli farklılıklar gösterebilir.

Eğer hasta hipotansif kalıyorsa 24 saatte 4 ml'lik 17 ampüle kadar miktarların (0,67 mikrogram/kg/dakikaya denk gelen miktar) uygulanması gerekebilir, ama her zaman gizli kan hacim depleasyonundan şüphelenilmeli ve eğer gerekliyse düzeltilmelidir. Santral venöz basınç takibi bu durumun tespitinde ve tedavisinde genellikle yardımcı olur.

Tedavi süresi:

Tedavi süresi her bir klinik vaka için farklıdır ve 1-2 saatten 6 güne kadar değişebilir.

İnfüzyon, yeterli doku infüzyonu ve yeterli kan basıncına kadar devam ettirilmelidir.

Kan basıncının ciddi bir şekilde düşmesini önlemek için infüzyon yavaş yavaş azaltılarak durdurulmalıdır.

• Dilüsyon:

EPİNOR, 1 litre % 5 glukoz içinde veya % 0.9 sodyum klorür ve % 5 glukoz karışımında (50/50) seyreltilerek iv infüzyon şeklinde uygulanır. Tuzsuz diyet uygulanan hastalarda yalnız % 5'lik glukoz çözeltisi içinde seyreltilir. Glukoz çözeltisi norepinefrinin, L-norepinefrine oksidasyonunu önlemek amacıyla kullanılır.

Norepinefrinin istenen konsantrasyonlarını elde etmek için ampul içeriklerinin dilüsyonlarını hesaplamada, aşağıdaki tablo referans olarak kullanılabilir:

Elde edilmek istenen Norepinefrin baz içeriği	Kullanılacak ampul sayısı	Kullanılacak dilüsyon çözelti hacmi
4 mikrogram/ml	1	1 litre
8 mikrogram/ml	2	1 litre
12 mikrogram/ml	3	1 litre
16 mikrogram/ml	4	1 litre
20 mikrogram/ml	5	1 litre

EPİNOR plazma veya tam kanla karıştırılmaz, uygulama ayrı ayrı yapılmalıdır (örneğin aynı anda verilecekse, Y-tüp veya ayrı ayrı kapların kullanılması gerekir) .

- Sıvı alımı:

Dilüsyonun derecesi klinik hacim gereksinimlerine bağlıdır.

Eğer, birim zamanda aşırı dozda presör ajan içeren bir akış hızı için sıvının (dektroz) yüksek hacimleri gerekliyse, 4 mikrogram/ml'den daha seyrek bir çözelti kullanılmalıdır. Öte yandan, sıvının yüksek hacimleri istenmediği zaman, 4 mikrogram/ml'den daha yüksek bir konsantrasyon gerekli olabilir.

- Enjeksiyon bölgesi:

Norepinefrin sadece intravenöz infüzyon olarak kullanılır. Norepinefrin infüzyonları geniş bir ven içine yapılmalıdır. Özellikle antekubital venler tercih edilir, çünkü bu durumda uzamış vazokonstrüksiyondan dolayı üzerini örten dokunun nekroz riski zayıf gözükmektedir. Alt ekstremitte bölgesindeki venlere enjeksiyondan kaçınılmalıdır.

- Kan basıncı kontrolü:

İnfüzyonun başlangıcından istenen kan basıncı elde edilene kadar her iki dakikada bir kan basıncı kontrol edilmelidir. Eğer uygulama devam edecekse, istenen kan basıncına ulaştıktan sonra her beş dakikada bir kontrol edilmelidir.

İnfüzyon akış hızı sık sık kontrol edilmelidir ve hasta infüzyon sırasında asla yalnız bırakılmamalıdır.

- Ekstravazasyon riski:

İnfüzyon akış serbestliği sık sık kontrol edilmelidir.

Artan permeabilite ile ven duvarının vazokonstrüksiyonundan dolayı, venin etrafındaki dokularda ilaç sızıntısı meydana gelebilir. Bu durum kesin ekstravazasyondan dolayı değildir ve dokuların solmasına neden olur. Bundan dolayı, eğer soluklaşma meydana gelirse, lokal vazokonstrüksiyonun etkilerini azaltmak için infüzyon bölgesi değiştirilmelidir.

- 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.

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

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Böbrek / Karaciğer yetmezliği:**

Norepinefrinin 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 etkilerine ait çalışmalar yeterli değildir. 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.

#### **Geriatrik popülasyon:**

Yaşlılarda, özellikle de semptomimetik ajanlara ve norepinefrine duyarlı olanlarda, dikkatli kullanılmalıdır.

#### **Kullanım için uyarılar:**

Norepinefrin; 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.

**EPİNOR'u tam kan veya plazma ile karıştırmayın.** Eğer kan hacmini artırma endikasyonu varsa, EPİNOR plazma veya tam kandan ayrı uygulanmalıdır, örneğin, Y sistemi kullanılarak.

İnfüzyon alanı sık sık kontrol edilmelidir. İnfüzyon için kullanılan venin etrafındaki dokuların nekrozuna neden olan ekstrasvazasyondan kaçınmak için dikkat edilmelidir.

Norepinefrin ekstrasvazasyonu sırasında veya enjeksiyon venin dışına yapıldığı zaman, kan damarlarındaki tıbbi ürünün vazokonstriktör etkisinden dolayı dokuların tahribi meydana gelebilir.

Artan permeabilite ile ven duvarının vazokonstrüksiyonundan dolayı, infüze edilen venin etrafındaki dokularda norepinefrinin sızması meydana gelebilir. Bu durum kesin ekstrasvazasyondan dolayı değildir ve dokuların haşlanmasına neden olur. Bundan dolayı, eğer haşlanma meydana gelirse, lokal vazokonstrüksiyonun etkilerini azaltmak için infüzyon bölgesinin değiştirilmesine dikkat edilmelidir.

#### **Ekstrasvazasyondan dolayı olan iskeminin tedavisi:**

Ürünün damar dışına sızıntısı sırasında veya damar dışına enjeksiyonda, kan damarlarında ilacın vazokonstriktif 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, iyi bir enjektör iğnesi olduğu ispatlanmış bir şırınga kullanılmalı ve lokal olarak enjekte edilmelidir.

### **Sirkülasyonun diğer problemlerinin tedavisi**

İnfüzyon bölgesinde bozulmuş sirkülasyon (ekstravazasyonlu veya ekstravazasyonsuz) sıcak sargı ve 5 mg fentolamin mezilat içeren 10 ml sodyum klorür çözelti enjeksiyonu ile alanın infiltrasyonu hafifletilebilir.

### **Uygulamanız gerekenden daha fazla EPİNOR uyguladıysanız**

Uygulama acilen, hastanın durumu stabilize olana kadar kesilmelidir.

Antidot olarak intravenöz olarak fentolamin mezilat (5-10 mg) gibi bir alfa-blokeri uygulanabilir. Eğer gerek olursa bu doz tekrarlanabilir.

### **Laboratuvar testleriyle etkileşim**

Norepinefrinin gliserol, asetoasetat,  $\beta$ -hidroksibutirat ve glukozun dolaşımdaki seviyelerini artırdığı gösterilmiştir. Plazma insülini, laktat, piruvat ve alanin seviyeleri norepinefrin etkisi ile düşer.

### **Sirkülasyonun diğer problemlerinin tedavisi**

İnfüzyon bölgesinde bozulmuş sirkülasyon (ekstravazasyonlu veya ekstravazasyonsuz) sıcak sargı ve 5 mg fentolamin mezilat içeren 10 ml sodyum klorür çözelti enjeksiyonu ile alanın infiltrasyonu hafifletilebilir.

### **Uygulamanız gerekenden daha fazla EPİNOR uyguladıysanız**

Uygulama acilen, hastanın durumu stabilize olana kadar kesilmelidir.

Antidot olarak intravenöz olarak fentolamin mezilat (5-10 mg) gibi bir alfa-blokeri uygulanabilir. Eğer gerek olursa bu doz tekrarlanabilir.

### **Laboratuvar testleriyle etkileşim**

Norepinefrinin gliserol, asetoasetat,  $\beta$ -hidroksibutirat ve glukozun dolaşımdaki seviyelerini artırdığı gösterilmiştir. Plazma insülini, laktat, piruvat ve alanin seviyeleri norepinefrin etkisi ile düşer.