

ИНСТРУКЦИЯ**ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА****НОРАДРЕНАЛИН**

Торговое наименование: НОРАДРЕНАЛИН

Международное непатентованное или группировочное наименование: норэпинефрин

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения

Состав

Концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения, 1 мг/мл

1 мл концентрата содержит:

действующее вещество:

норэпинефрина битартрат (в пересчете на безводное вещество) – 1,0 мг

вспомогательные вещества:

натрия хлорид – 8,4 мг

натрия гидроксида раствор 1 М

и/или – до pH 3,0 – 4,5

хлористоводородной кислоты раствор 1 М

вода для инъекций – до 1,0 мл

Концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения, 2 мг/мл

1 мл концентрата содержит:

действующее вещество:

норэпинефрина битартрат (в пересчете на безводное вещество) – 2,0 мг

вспомогательные вещества:

натрия хлорид – 8,4 мг

натрия гидроксида раствор 1 М

и/или – до pH 3,0 – 4,5

хлористоводородной кислоты раствор 1 М

вода для инъекций – до 1,0 мл

Примечание:

- 1 мг – норэпинефрина битартрата (в пересчете на безводное вещество), эквивалентно 0,5 мг норэпинефрина основания.
- 2 мг – норэпинефрина битартрата (в пересчете на безводное вещество), эквивалентно 1 мг норэпинефрина основания.

Описание

Прозрачная, бесцветная или слегка коричневатая-желтая жидкость.

Фармакотерапевтическая группа

Средства для лечения заболеваний сердца; кардиотонические средства, кроме сердечных гликозидов; адренергические и дофаминергические средства.

Код АТХ: C01CA03

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Норэпинефрин является симпатомиметическим биогенным амином. Оказывает мощное стимулирующее действие на α -адренорецепторы периферических сосудов и β -адренорецепторы сердца. Норэпинефрин вызывает периферическую вазоконстрикцию (α -адреномиметическое действие), положительное инотропное действие и расширение коронарных артерий (β -адреномиметическое действие). Это приводит к повышению систолического и диастолического артериального давления (АД) увеличению общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), центрального венозного давления и коронарного кровотока.

Фармакодинамические эффекты

При артериальной гипотензии, сохраняющейся после коррекции сниженного объема циркулирующей крови, норэпинефрин способствует повышению артериального давления до оптимального уровня и обеспечению более адекватного кровообращения.

При инфаркте миокарда, сопровождающемся артериальной гипотензией, норэпинефрин обычно повышает давление в аорте, расширяет коронарные артерии, увеличивает коронарный кровоток, улучшает оксигенацию миокарда и, таким образом, способствует ограничению области ишемии и инфаркта миокарда. Венозный возврат увеличивается, что способствует нормализации сердечного ритма и частоты сердечных сокращений.

Повышение артериального давления может вызвать рефлекторное снижение частоты сердечных сокращений. Вазоконстрикция может привести к снижению кровотока в почках, печени, коже и гладких мышцах. Локальная вазоконстрикция может вызвать гемостаз и/или некроз тканей.

Действие норэпинефрина прекращается через 1–2 минуты после прекращения инфузии.

Возможно развитие толерантности к эффектам препарата.

Фармакокинетика

Абсорбция

После внутривенного введения эффекты норэпинефрина развиваются быстро (2–3 мин). Норэпинефрин имеет короткую продолжительность действия. Период полувыведения из плазмы около 1–2 мин.

Распределение

Норэпинефрин быстро выводится из плазмы путем обратного захвата и метаболизма.

Слабо проникает через гематоэнцефалический барьер.

Биотрансформация

Метаболизируется в печени и других тканях посредством метилирования с помощью катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ) и дезаминирования с помощью моноаминоксидазы. Конечный метаболит – 4-гидрокси-3-метоксиминдальная кислота. Промежуточные метаболиты: норметанефрин и 3,4-дигидроксиминдальная кислота.

Элиминация

Метаболиты норэпинефрина преимущественно выводятся почками в виде сульфатных конъюгатов и в меньшей степени – в виде глюкуронидов.

Показания к применению

Препарат Норадреналин показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет для быстрого восстановления артериального давления при остром его снижении.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к норэпинефрину или к любому из вспомогательных веществ.
- Артериальная гипотензия, вызванная гиповолемией (за исключением случаев, когда норэпинефрин применяется для поддержания мозгового и коронарного кровотока до окончания терапии, направленной на восполнение объема циркулирующей крови (ОЦК)).
- Проведение плановой галотановой и циклопропановой общей анестезии (в связи с риском развития аритмий сердца).
- Выраженная гипоксия и гиперкапния.

С осторожностью

- Выраженная левожелудочковая недостаточность.
- Острая сердечная недостаточность.
- Недавно перенесенный инфаркт миокарда.
- Стенокардия Принцметала.
- Тромбоз коронарных, брыжеечных или периферических сосудов (риск усугубления ишемии и увеличения зоны инфаркта), недостаточное кровообращение.
- Нарушение ритма сердца во время инфузии препарата (меры коррекции описаны в разделе «Особые указания»).
- Гипертиреоз или сахарный диабет.

- Пожилые пациенты.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Норадреналин может нарушать плацентарное кровообращение и вызывать брадикардию у плода. Также норэпинефрин может вызвать сокращение матки, что может привести к асфиксии плода на позднем сроке беременности.

Поэтому перед принятием решения о начале применения препарата Норадреналин в период беременности следует определить, превышает ли предполагаемая польза для матери потенциальный риск для плода.

Лактация

Препарат Норадреналин в период грудного вскармливания следует применять с осторожностью, так как отсутствуют данные о его способности проникать в грудное молоко.

Фертильность

Данные по фертильности отсутствуют.

Способ применения и дозы

Способ применения

Внутривенное введение после разведения.

Необходимо остерегаться введения раствора препарата под кожу и в мышцы из-за опасности развития некрозов!

Препарат Норадреналин необходимо вводить посредством устройств центрального венозного доступа, с целью снизить риск экстравазации и последующего некроза тканей (см. раздел «Особые указания»).

Перед началом или во время терапии необходима коррекция гиповолемии, гипоксии, ацидоза, гиперкапнии.

Индивидуальная доза препарата Норадреналин устанавливается врачом в зависимости от клинического состояния пациента.

Введение препарата

Рекомендуемая начальная доза Норадреналина и скорость введения от 0,1 до 0,3 мкг/кг/мин. Скорость инфузии прогрессивно увеличивают титрованием пошагово, по 0,05–0,1 мкг/кг/мин, в соответствии с наблюдаемым прессорным эффектом до тех пор, пока не достигнут желаемой нормотонии.

Существуют индивидуальные различия в дозе, необходимой для достижения и поддержания нормотонии. Цель – достижение нижней границы нормы систолического давления (100–120 мм рт.ст.) или достижение достаточного уровня среднего значения (выше 65–80 мм рт.ст. в

зависимости от состояния пациента). Индивидуальная доза, вследствие высокой вариабельности клинического ответа при введении препарата, устанавливается в зависимости от состояния пациента.

Норэпинефрин следует применять одновременно с надлежащим восполнением объема циркулирующей крови.

Разведение концентрата

Перед применением концентрат следует разводить в 5% растворе декстрозы (глюкозы). Не вводить неразведенным! Не смешивать с другими препаратами!

Концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения, 1 мг/мл

Для введения с помощью шприцевой инфузионной помпы – к 4 мл концентрата 1 мг/мл добавляют 46 мл 5% раствора декстрозы.

Для введения с помощью капельницы – к 40 мл концентрата 1 мг/мл добавляют 460 мл раствора декстрозы 5% соответственно.

Концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения, 2 мг/мл

Для введения с помощью шприцевой инфузионной помпы – к 2 мл концентрата 2 мг/мл добавляют 48 мл 5% раствора декстрозы.

Для введения с помощью капельницы – к 20 мл концентрата 2 мг/мл добавляют 480 мл раствора декстрозы 5%.

При всех вариантах разведения конечная концентрация полученного раствора для внутривенного введения составляет 0,08 мг/мл, что эквивалентно 0,04 мг/мл норэпинефрина основания.

Раствор должен быть прозрачным. Перед введением разведенного раствора норэпинефрина необходим обязательный визуальный контроль на наличие присутствия осадка, помутнения или изменения цвета раствора. В случае наличия каких-либо изменений введение раствора запрещено.

После разведения концентрата раствор должен быть использован в течение 12 часов.

Ампулы предназначены только для одноразового использования.

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

Объем вводимой жидкости

Уровень разведения зависит от состояния пациента. Если требуется введение большого объема жидкости, следует разводить препарат большим количеством декстрозы и таким образом использовать для введения препарат с меньшей концентрацией. В случае нежелательности

ввода большего объема жидкости, концентрат разводят меньшим объемом декстрозы, получая более концентрированный раствор. Чтобы определить скорость инфузии раствора препарата Норадреналин с концентрацией 0,08 мг/мл и соответствующее ей количество норэпинефрина битартрата, можно воспользоваться данными из таблицы.

Таблица 1. Расчет скорости инфузии (мл/ч) раствора препарата Норадреналин с концентрацией 0,08 мг/мл *

Масса тела пациента	Доза норэпинефрина битартрата (мкг/кг/мин)	Количество норэпинефрина битартрата (мг/ч)	Скорость инфузии (мл/ч)
50 кг	0,05	0,15	1,875
	0,1	0,3	3,75
	0,2	0,6	7,5
	0,3	0,9	11,25
	0,5	1,5	18,75
	1	3	37,5
	2	6	75
60 кг	0,05	0,18	2,25
	0,1	0,36	4,5
	0,2	0,72	9
	0,3	1,08	13,5
	0,5	1,8	22,5
	1	3,6	45
	2	7,2	90
70 кг	0,05	0,21	2,625
	0,1	0,42	5,25
	0,2	0,84	10,5
	0,3	1,26	15,75
	0,5	2,1	26,25
	1	4,2	52,5
	2	8,4	105
80 кг	0,05	0,24	3
	0,1	0,48	6
	0,2	0,96	12
	0,3	1,44	18
	0,5	2,4	30
	1	4,8	60
	2	9,6	120

* При использовании другого разведения концентрата следует заменить значение концентрации раствора в используемой формуле:

$$\text{Скорость инфузии (мл/ч)} = \frac{\text{дозировка (мкг/кг/мин)} \times \text{вес пациента (кг)} \times 60 (\text{мин}) \times 0,001}{0,08 \text{ мг/мл}}$$

После разведения концентрата полученный раствор необходимо использовать в течение 12 часов.

Артериальное давление

Длительность, скорость введения и дозирование раствора норэпинефрина определяются данными контроля сердечной деятельности при обязательном врачебном контроле артериального давления (АД) (каждые 2 мин до достижения нормотонии, после – каждые 5 мин в течение всей инфузии), чтобы избежать возникновения артериальной гипертензии.

Прекращение терапии

Терапию препаратом следует снижать поэтапно, так как резкая отмена может привести к острой артериальной гипотензии.

Курс лечения может длиться от нескольких часов до 6 дней.

Особенности действия препарата при первом приеме или при отмене

При начале инфузии необходимо титровать дозу препарата до достижения целевого АД. При длительном применении возможно снижение плазменного объема с необходимой коррекцией во избежание возвратной гипотонии при отмене препарата.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Норэпинефрин у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Побочное действие

Резюме профиля безопасности

Серьезные нежелательные реакции, наблюдавшиеся во время терапии норэпинефрином, включали в себя аритмию, острую сердечную недостаточность, артериальную гипертензию, гипоксию тканей, ишемические нарушения, вызванные мощной вазоконстрикцией.

Табличное резюме нежелательных реакций

В данном разделе указаны нежелательные реакции, которые были зафиксированы у пациентов в ходе клинических исследований и в процессе использования норэпинефрина в клинической практике. Данные по частоте отсутствуют.

Таблица 2. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся при применении норэпинефрина в ходе клинических исследований и в клинической практике

Классификация по органам и системам	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны иммунной системы	аллергические реакции
	затруднение дыхания
Нарушения со стороны нервной системы	тревога
	бессонница
	головная боль

	психотическое состояние
	цефалгия
	слабость
	тремор
	спутанность сознания
	снижение внимания
	тошнота
	рвота
	анорексия
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	острая глаукома (у пациентов с анатомической предрасположенностью – с закрытием угла передней камеры глазного яблока)
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	тахикардия
	аритмия
	ощущение сердцебиения
	повышение сократительной способности сердечной мышцы в результате β -адренергического эффекта на сердце (инотропного и хронотропного)
	брадикардия (вероятно, рефлекторно в результате повышения АД)
	острая сердечная недостаточность
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	артериальная гипертензия
	боли в области грудины и средостения
	затруднение дыхания
	дыхательная недостаточность
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	задержка мочеиспускания
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	раздражение в месте введения или развитие некроза

Описание отдельных нежелательных реакций

При быстром введении норэпинефрина наблюдаются: головная боль, озноб, охлаждение конечностей, тахикардия.

Продолжительное введение вазопрессора для поддержания АД при отсутствии восстановления объема циркулирующей крови может вызвать следующие нежелательные реакции:

- тяжелый периферический и висцеральный ангиоспазм;
- снижение почечного кровотока;
- гипоксия тканей;
- увеличение концентрации лактата в сыворотке крови;
- олигурия.

В случае гиперчувствительности к действию норэпинефрина (например, при гипертиреозе): при применении высоких или обычных доз наблюдается выраженное повышение АД (сопровождающееся головной болью, светобоязнью, колющей загрудинной болью, бледностью кожных покровов, повышением потоотделения и рвотой); диспепсические явления.

Передозировка

Симптомы

Тяжелая артериальная гипертензия, рефлекторная брадикардия, выраженное увеличение периферического сосудистого сопротивления, снижение сердечного выброса. Также могут возникать сильная головная боль, отек легких, светобоязнь, загрудинная боль, бледность, интенсивное потоотделение, рвота; описано развитие стрессовой кардиомиопатии при передозировке норэпинефрина.

Лечение

При появлении дозозависимых симптомов передозировки по возможности следует уменьшить дозу препарата.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

При применении Норадrenalина одновременно с сердечными гликозидами, хинидином, трициклическими антидепрессантами возрастает риск развития аритмий.

Альфа-адреноблокаторы (доксазозин, лабеталол, феноксibenзамин, фентоламин, празозин, теразозин, талазозин) и прочие лекарственные средства, обладающие альфа-адреноблокирующей активностью (галоперидол, локсапин, фенотиазины, тиоксантены), противодействуют сосудосуживающему действию.

Средства для ингаляционной общей анестезии (хлороформ, энфлуран, галотан, циклопропан, изофлуран и метоксифлуран) – риск развития желудочковых аритмий. Галотан и циклопропан увеличивают автономную возбудимость сердца и, таким образом, могут повышать чувствительность миокарда к воздействию вводимых внутривенно симпатомиметиков, таких

как эpineфрин или норэpineфрин. Применение норэpineфрина во время общей анестезии циклопропаном или галотаном противопоказано из-за риска развития желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков.

Трициклические антидепрессанты и мапротилин – возможно усиление сердечно-сосудистых эффектов, прессорного действия, тахикардии и аритмий.

Гипотензивные лекарственные средства и диуретики – снижение эффекта от действия норэpineфрина.

При одновременном применении бета-адреноблокаторов с норэpineфрином возможно развитие брадикардии и выраженной артериальной гипертензии.

Кокаин, доксапрам – взаимное усиление гипертензивного действия.

Ингибиторы МАО, линезолид, фуразолидон, прокарбазин и селегилин – возможно удлинение и усиление прессорного эффекта.

Нитраты – ослабление антиангинального действия.

Алкалоиды спорыньи или окситоцин могут усиливать вазопрессорный и сосудосуживающий эффекты.

Гормоны щитовидной железы – риск возникновения коронарной недостаточности на фоне стенокардии.

Особые указания

Норэpineфрин должен применяться только при условии надлежащего восполнения объема циркулирующей крови.

Перед введением разведенного раствора норэpineфрина необходим обязательный визуальный контроль на отсутствие осадка, помутнения или изменения цвета раствора.

В случае наличия каких-либо изменений введение раствора запрещено. Раствор должен быть прозрачным.

Во время инфузии следует часто (каждые 2 мин до достижения нормотонии, после - каждые 5 мин в течение всей инфузии) проверять АД и скорость введения во избежание артериальной гипертензии.

Не рекомендуется одновременное применение норэpineфрина и ингибиторов МАО и антидепрессантов имипраминового и триптилинового типа (риск развития выраженного и продолжительного повышения АД).

При длительном применении возможно снижение объема плазмы (необходима коррекция во избежание возвратной гипотонии при отмене препарата).

Пациенты пожилого возраста могут быть особенно чувствительны к воздействию норэpineфрина.

При возникновении нарушения сердечного ритма во время инфузии следует снизить дозу.

При применении норэпинефрина у пациентов с гипертиреозом и сахарным диабетом необходимо соблюдать особую осторожность. Также повышенная осторожность требуется при назначении препарата пациентам с тромбозом коронарных, брыжеечных или периферических сосудов (риск усугубления ишемии и увеличения зоны инфаркта), после инфаркта миокарда, с выраженной левожелудочковой недостаточностью, острой сердечной недостаточностью и со стенокардией Принцметала, поскольку норэпинефрин может привести к усилению ишемии.

При применении норэпинефрина на фоне общей анестезии галотаном или циклопропаном, а также у пациентов с тяжелой гипоксией или гиперкапнией возрастает риск развития жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма (желудочковая тахикардия или фибрилляция предсердий).

Норэпинефрин следует вводить в крупные вены, в частности, в кубитальную вену, потому что при введении в последнюю риск некроза тканей вышележащей кожи вследствие длительной вазоконстрикции, по-видимому, является незначительным. Бедренная вена также является допустимым местом введения препарата. Однако, поскольку окклюзионные сосудистые заболевания чаще поражают нижние конечности, чем верхние, следует избегать введения норэпинефрина в вены ног у пожилых пациентов и у пациентов, страдающих окклюзионными заболеваниями периферических сосудов (такими как атеросклероз, болезнь Бюргера, диабетическая ангиопатия). Описаны случаи развития гангрены нижней конечности при введении норэпинефрина в лодыжечные вены.

Риск экстравазации

С целью снижения риска экстравазации и последующего некроза тканей необходим постоянный контроль положения иглы в вене при введении норэпинефрина. Место инфузии необходимо часто проверять на предмет возникновения свободного потока (инфильтрации). Следует действовать с осторожностью, чтобы избежать протекания препарата из сосуда (экстравазация). По причине вазоконстрикции вены с повышенной проницаемостью сосудистой стенки может произойти протекание препарата в ткани, окружающие вену, используемую для инфузии, в этом случае следует сменить место инфузии, чтобы ослабить эффект локальной вазоконстрикции.

Лечение ишемии, вызванной экстравазацией

При введении норэпинефрина мимо вены может произойти побледнение кожных покровов, а в дальнейшем некроз тканей в результате его сосудосуживающего действия. При попадании препарата мимо вены в место инъекции местно вводят 5-10 мл фентоламина в 10-15 мл физиологического раствора.

Вспомогательные вещества (содержание натрия)

Так как индивидуальная доза препарата рассчитывается отдельно для каждого конкретного случая, то содержание натрия должно быть рассчитано в зависимости от дозы, назначенной пациенту.

Каждая ампула, содержащая 2 мл концентрата для приготовления раствора для внутривенного введения 1 мг/мл, содержат менее 1 ммоль (23 мг) натрия на ампулу, то есть, по сути, не содержат натрия.

Каждая ампула, содержащая 4 мл концентрата для приготовления раствора для внутривенного введения 1 мг/мл, содержат менее 1 ммоль (23 мг) натрия на ампулу, то есть, по сути, не содержат натрия.

Каждая ампула, содержащая 4 мл концентрата для приготовления раствора для внутривенного введения 2 мг/мл, содержат менее 1 ммоль (23 мг) натрия на ампулу, то есть, по сути, не содержат натрия.

Каждая ампула, содержащая 8 мл концентрата для приготовления раствора для внутривенного введения 2 мг/мл, содержит 1,15 ммоль натрия на ампулу. Это необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

При приеме норэпинефрина запрещается управлять транспортными средствами и заниматься другими видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения 1 мг/мл

По 2 мл или 4 мл препарата в ампулы из нейтрального бесцветного стекла марки НС-3 или стекла 1-го гидролитического класса с насечками, кольцами или точками надлома или без них.

На каждую ампулу наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или бумаги для высокохудожественных изданий или самоклеящуюся этикетку.

По 5 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку (поддон) из пленки поливинилхлоридной или полиэтилентерефталатной.

По 1 контурной ячейковой упаковке (поддону) с ампулами вместе с инструкцией по медицинскому применению и ножом ампульным или скарификатором ампульным помещают в пачку из картона для потребительской тары.

При использовании ампул с насечками, кольцами или точками надлома скарификаторы или ножи ампульные не вкладывают.

Концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения 2 мг/мл

По 4 мл или 8 мл препарата в ампулы из нейтрального бесцветного стекла марки НС-3 или стекла 1-го гидролитического класса с насечками, кольцами или точками надлома или без них. На каждую ампулу наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или бумаги для высокохудожественных изданий или самоклеящуюся этикетку.

По 5 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку (поддон) из пленки поливинилхлоридной или полиэтилентерефталатной.

По 1 или 2 контурные ячейковые упаковки (поддона) с ампулами вместе с инструкцией по медицинскому применению и ножом ампульным или скарификатором ампульным помещают в пачку из картона для потребительской тары.

При использовании ампул с насечками, кольцами или точками надлома скарификаторы или ножи ампульные не вкладывают.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель:

Российская Федерация

ФКП «Армавирская биофабрика»

352212, Краснодарский край, Новокубанский район, п. Прогресс, ул. Мечникова, д. 11

Телефон: 8 (861) 952-12-11

Электронная почта: arm_bio@mail.kuban.ru

Держатель регистрационного удостоверения

Российская Федерация

ООО «Аспектус фарма», Россия

121357, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Можайский, ул. Вересаева, д. 8, этаж 1, помещ. I, ком. 20.

Телефон: +7 (495) 660-94-76

Адрес электронной почты: compliance@aspectus-pharma.ru

Организация, принимающая претензии от потребителей

Российская Федерация

ООО «Аспектус фарма»

142717, Московская обл., г.о. Ленинский, п. Развилка, тер. Квартал 1, влд. 9.

Телефон: +7 (916) 205-06-04

Электронная почта: safety@aspectus-pharma.ru