

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Норэпинефрин

наименование лекарственного препарата

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Норэпинефрин

Международное непатентованное наименование: норэпинефрин

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения

Состав на 1 мл:

Действующее вещество:

Норэпинефрина гидротартрата моногидрат	2,1 мг
в пересчете на норэпинефрина гидротартрат	2,0 мг

Вспомогательные вещества:

Натрия хлорид	8,0 мг
Натрия тартрата дигидрат	30,0 мг
Натрия дисульфит	1,0 мг
Винная кислота	6,0 мг
Натрия гидроксида раствор 0,1 М	до pH 3,0 - 4,5
Вода для инъекций	до 1,0 мл

Каждый мл Норэпинефрина, концентрата для приготовления раствора для внутривенного введения, 2 мг/мл, содержит 2 мг норэпинефрина гидротартрата, что эквивалентно 1 мг норэпинефрина основания.

Описание: Прозрачная бесцветная или с желтоватым оттенком жидкость.

Фармакотерапевтическая группа: альфа-адреномиметик

Код АТХ: C01CA03

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Норэпинефрин является биогенным амином, нейромедиатором. Оказывает мощное стимулирующее действие на α -адренорецепторы и умеренно стимулирующее на β_1 -

адренорецепторы.

Попадая в кровь даже в малых концентрациях, вызывает генерализованную вазоконстрикцию (α -адреномиметическое действие), за исключением коронарных сосудов, которые за счет непрямого действия (увеличение потребления кислорода) расширяются, что приводит к повышению силы и (в отсутствии ваготонии) частоты сокращения миокарда, возрастанию ударного и минутного объема сердца (β -адреномиметическое).

Вызывает повышение артериального давления (АД) как систолического, так и диастолического, повышает общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС), центральное венозное давление. Кардиотропное действие норэпинефрина связано с его стимулирующим влиянием на β_1 -адренорецепторы сердца.

При артериальной гипотензии, сохраняющейся после коррекции сниженного объема циркулирующей крови, норэпинефрин способствует повышению АД 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 (ЧСС).

Повышение АД может вызывать рефлекторное снижение ЧСС. Вазоконстрикция может привести к снижению кровотока в почках, печени, коже и гладких мышцах. Локальная вазоконстрикция может вызывать гемостаз и/или некроз тканей.

Действие норэпинефрина прекращается через 1-2 мин после прекращения инфузии.

Возможно развитие толерантности к эффектам препарата.

Фармакокинетика

Всасывание

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

Распределение

Связь с белками плазмы – 50 %. Норэпинефрин быстро выводится из плазмы путем обратного захвата и метаболизма. Слабо проникает через гематоэнцефалический барьер.

Метаболизм

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.

Выведение

Метаболиты норэпинефрина преимущественно выводятся вместе с мочой в виде сульфатных конъюгатов и в меньшей степени - в виде глюкуронидов.

Показания к применению

Быстрое повышение АД при остром его снижении.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему веществу 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);
- Проведение 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

Норэпинефрин способен нарушать перфузию плаценты и вызывать брадикардию у плода. Также препарат может вызвать сокращение матки и привести к асфиксии плода на позднем сроке беременности.

Препарат Норэпинефрин в период грудного вскармливания следует применять с осторожностью, так как отсутствуют данные о его способности проникать в грудное молоко. Перед принятием решения о начале инфузии норэпинефрина следует определить,

превышает ли предполагаемая польза для матери потенциальный риск для плода.

Способ применения и дозы

Общие рекомендации

Вводят только внутривенно!

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

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

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

Введение препарата

Рекомендуемая начальная доза и скорость ведения препарата – 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.

Препарат Норэпинефрин следует применять одновременно с надлежащим восполнением объема циркулирующей крови.

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

Разведение концентрата

Перед применением концентрат следует разводить в 5 % растворе декстрозы.

Не вводить неразведенным! Не смешивать с другими препаратами!

Для введения с помощью шприцевой инфузионной помпы – к 2 мл концентрата для приготовления раствора для внутривенного введения препарата Норэпинефрин, 2 мг/мл, добавляют 48 мл 5 % раствора декстрозы.

Для введения с помощью капельницы – к 20 мл концентрата для приготовления раствора для внутривенного введения препарата Норэпинефрин, 2 мг/мл, добавляют 480 мл 5 % раствора декстрозы.

При обоих вариантах разведения конечная концентрация полученного раствора для внутривенного введения составляет 80 мкг/мл норэпинефрина гидротартрата, что соответствует 40 мкг/мл норэпинефрина основания.

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

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 большого объема жидкости концентрат разводят меньшим объемом глюкозы декстрозы, получая более концентрированный раствор.

Чтобы определить скорость инфузии раствора препарата с концентрацией 80 мкг/мл и соответствующее ей количество норэпинефрина гидротартрата, можно воспользоваться данными из таблицы:

*Таблица. Расчет скорости инфузии (мл/ч) раствора препарата Норэпинефрин с концентрацией 80 мкг/мл**

Масса тела пациента (кг)	Доза норэпинефрина гидротартрата (мкг/кг/мин)	Количество норэпинефрина гидротартрата (мг/ч)	Скорость инфузии (мл/ч)
50	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	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	0,05	0,21	2,625
	0,1	0,42	5,25

Масса тела пациента (кг)	Доза норэпинефрина гидротартрата (мкг/кг/мин)	Количество норэпинефрина гидротартрата (мг/ч)	Скорость инфузии (мл/ч)
	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	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:

$$\text{Скорость инфузии (мл/ч)} = \frac{\text{дозировка (мкг/кг/мин)} \times \text{вес пациента (кг)} \times 60 \text{ (мин)}}{80 \text{ мкг/мл}}$$

Артериальное давление

Длительность, скорость введения и дозирование раствора норэпинефрина определяются данными контроля сердечной деятельности при обязательном врачебном контроле 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.

Длительность лечения может длиться от нескольких часов до 6 дней.

Особенности действия препарата при первом приеме или при отмене

В начале инфузии необходимо титровать дозу препарата до достижения целевого АД. При длительном применении возможно снижение объема плазмы (необходима коррекция во избежание возвратной гипотонии при отмене препарата).

Побочное действие

В данной разделе приведены нежелательные реакции, которые были зафиксированы у пациентов в ходе клинических исследований и в процессе использования норэпинефрина

в клинической практике.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипертензия и гипоксия тканей; ишемические нарушения (вызванные мощной вазоконстрикцией, которая может привести к бледности и похолоданию конечностей и лица); тахикардии, брадикардия (вероятно, рефлекторно в результате повышения АД), аритмии, ощущение сердцебиения, повышение сократительной способности сердечной мышцы в результате β -адренергического влияния на сердце (инотропного и хронотропного), острая сердечная недостаточность.

Со стороны центральной нервной системы: тревога, бессонница, головная боль, психотические состояния, цефалгия, слабость, тремор, спутанность сознания, снижение внимания, тошнота, рвота, анорексия.

Со стороны мочевыделительной системы: задержка мочеиспускания.

Со стороны иммунной системы: при гиперчувствительности к одному из ингредиентов препарата возможны аллергические реакции и затруднение дыхания.

Со стороны дыхательной системы: одышка, боли в области грудины и средостения, затруднение дыхания, дыхательная недостаточность.

Со стороны органов зрения: острая глаукома (у пациентов с анатомической предрасположенностью – с закрытием угла передней камеры глазного яблока).

Инфузионные реакции: при быстром введении – головная боль, озноб, охлаждение конечностей, тахикардия.

Местные реакции: раздражение в месте введения или развитие некроза (см. раздел «Особые указания»).

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

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

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

Передозировка

Симптомы: могут наблюдаться спазм сосудов кожи, коллапс, анурия, выраженное повышение АД, рефлекторная брадикардия, выраженное увеличение периферического сосудистого сопротивления, снижение сердечного выброса, сильная головная боль, отек легких, светобоязнь, загрудинная боль, бледность, интенсивное потоотделение, рвота, развитие стрессовой кардиомиопатии.

Лечение: при проявлении дозозависимых симптомов передозировки по возможности следует уменьшить дозу препарата.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

При применении 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 α -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.

Трициклические антидепрессанты и мапротилин – возможно усиление вазопрессорного действия, развитие тахикардии и аритмий.

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

β -адреноблокаторы – взаимное ослабление действия.

Кокаин, доксапрам – взаимное усиление гипертензивного действия.

Ингибиторы моноаминоксидазы (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

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

Перед введением разведенного раствора норэпинефрина 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 препарата Норэпинефрин 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).

Пожилые пациенты могут быть особенно чувствительны к воздействию препарата Норэпинефрин.

При возникновении нарушения сердечного ритма во время инфузии следует снизить дозу. При применении препарата Норэпинефрин 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, после инфаркта миокарда 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 препарата Норэпинефрин. 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 препарата Норэпинефрин 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.

Влияние на способность управлять автотранспортом или работать с механизмами

Управление транспортными средствами и работа с механизмами, требующими быстроты психомоторной реакции, противопоказаны.

Форма выпуска

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

По 4 мл, 8 мл в ампулы бесцветного нейтрального стекла (I гидролитического класса) с кольцом излома или точкой надлома.

По 5 ампул в контурные ячейковые упаковки из пленки поливинилхлоридной.

1 или 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Не использовать после окончания срока, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение/Организация, принимающая претензии потребителей

ООО «Лайф Сайнесс ОХФК», Россия

249033, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Горького, д. 4

Тел/факс: (495) 984-28-40

Производитель (все стадии производства, включая выпускающий контроль качества)

ООО Фирма «ФЕРМЕНТ», Россия

Адрес места производства: Московская обл., г.о. Красногорск, пос. Мечниково, владение 11, стр. 1

Тел./факс: (495) 635-00-28

Упаковщик/Выпускающий контроль качества¹

ЗАО «Обнинская химико-фармацевтическая компания» (ЗАО «ОХФК»), Россия

Адрес места производства: Калужская обл., г. Обнинск, Киевское шоссе, зд. 107.

Калужская обл., г.о. «Город Обнинск», г. Обнинск, Киевское шоссе, зд. 3а, стр. 3.

Тел./факс: (484) 396-47-41, 396-35-84; e-mail: obninsk@mirpharm.ru

Генеральный директор
ООО «Лайф Сайнсес ОХФК»



Л.А. Фомин

¹ Указывают в случае упаковки препарата на предприятии ЗАО «ОХФК»