ЛП-003689 от 07.11.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.10.2023 № 22093
(Входящий МЗ №4268094)

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

НОРМАКОР®

Регистрационный номер: ЛП-003689

Торговое наименование препарата: НОРМАКОР®

Группировочное наименование: калия хлорид + магния сульфат + маннитол

Лекарственная форма: растворов для кардиоплегии набор

Состав на 1000 мл раствора:

Раствор № 1. *Действующие вещества:* Калия хлорида 7,450 г (ионов калия 3,90 г), Магния сульфата гептагидрат 2,340 г (ионов магния 0,23 г), Маннитол 35,900 г.

Вспомогательные вещества: трометамол (трисгидроксиметиламинометан) 0,500 г, кислота хлористоводородная до pH 7,6 – 8,0, вода для инъекций до 1000 мл.

Раствора № 2. *Действующие вещества:* Калия хлорида 2,125 г (ионов калия 1,11 г), Магния сульфата гептагидрат 2,340 г (ионов магния 0,23 г), Маннитол 58,280 г.

Вспомогательные вещества: трометамол (трисгидроксиметиламинометан) 0,500 г, кислота хлористоводородная до pH 7,6 – 8,0, вода для инъекций до 1000 мл.

Описание

Прозрачная бесцветная жидкость.

Фармакотерапевтическая группа: кардиоплегическое средство

Код АТХ: B05XA16

Физические свойства

Осмолярность:	365 – 440 мОсм/л
pH:	7,6 – 8,0
Теоретическая осмолярность	Раствор № 1 – 439,95 мОсм/л; Раствор № 2 – 419,94 мОсм/л

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.10.2023 № 22093
(Входящий МЗ №4268094)

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Препарат НОРМАКОР® представляет собой набор, состоящий из двух растворов для проведения различных этапов кардиоплегии: Раствор № 1 (высококалиевый) для достижения быстрой асистолии в условиях нормотермической кровяной кардиоплегии и Раствор № 2 (низкокалиевый) для поддержания асистолии в условиях нормотермической кровяной кардиоплегии.

Препарат НОРМАКОР® продлевает устойчивость миокарда к гипоксии за счет блокады запуска энергозатратных процессов, снижая энергетические потребности миокарда до минимального уровня. Обеспечивает эффективную защиту миокарда от ишемических и реперфузионных повреждений в условиях нормотермии или умеренной гипотермии и не ограничивает продолжительность проведения операций.

Ионы калия участвуют в процессах проведения и передачи на иннервируемые органы нервного импульса. Уменьшают возбудимость и проводимость миокарда, в высоких дозах угнетают автоматизм.

Ионы магния являются важнейшим внутриклеточным катионом и играют определенную роль в процессе нервно-мышечного возбуждения.

Маннитол оказывает противоотечное, диуретическое действие.

Трометамол снижает концентрацию ионов водорода и повышает щелочной резерв крови, устраняя тем самым ацидемию, проникает через мембраны в клетки и способствует устранению внутриклеточного ацидоза.

Фармакокинетика

Фармакокинетика препарата НОРМАКОР® полностью определяется составом его компонентов.

После внутривенного введения ионы калия и хлора включаются в общий пул ионов организма.

Магний выводится почками (при этом усиливает диурез) путем фильтрации, скорость почечной экскреции пропорциональна концентрации в плазме крови. 93–99 % ионов магния подвергается обратной реабсорбции в проксимальных и дистальных почечных канальцах.

Маннитол выводится почками, при внутривенном введении в дозе 100 г 80 % определяется в моче в течение 3 ч.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.10.2023 № 22093
(Входящий МЗ №4268094)

Трометамол выводится почками в неизмененном виде, через 8 ч из организма выводится 75 %.

Показания к применению

Кардиохирургические операции: пациентам с сохранной и сниженной сократительной способностью сердца при его хронической дисфункции, с выраженным поражением коронарного русла и миокарда, в случае срочного или экстренного оперативного вмешательства по причине нестабильной стенокардии или острого инфаркта миокарда, при экстренном переходе на искусственное кровообращение во время операции по малоинвазивной методике.

Противопоказания

Индивидуальная непереносимость компонентов раствора.

Эффективность и безопасность применения препарата НОРМАКОР® у детей и подростков в возрасте до 18-ти лет не установлены.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Исследования по применению препарата НОРМАКОР® у беременных и в период грудного вскармливания не проводилось. Применение препарата НОРМАКОР® возможно в том случае, если польза для матери превышает потенциальный риск для плода и ребенка.

Способ применения и дозы

1. Вспомогательное оборудование

— Перфузионная система для кровяной кардиоплегии без теплообменника необходимой длины и внутреннего диаметра;

— Перфузионные канюли (внутренний диаметр от 2,5 мм до 6 мм);

— Зажимы для трубок;

— Кардиоплегическая приставка аппарата искусственного кровообращения с двумя роликовыми насосами.

2. Толерантность сердца к ишемии

Толерантность сердца к ишемии определяется как безупречным проведением перфузии с самого начала её проведения, так и температурой миокарда, температурой на участке экстракорпоральной циркуляции, имеющимися повреждениями сердца.

В целом, в условиях нормотермии (36 °С – 37 °С) и умеренной гипотермии (30 °С – 35 °С) пережатие аорты хорошо переносится сердцем без ограничения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.10.2023 № 22093
(Входящий МЗ №4268094)

продолжительности операции при условии соблюдения режимов дозирования препарата (см. п. 6 «Дозы»).

При обнаружении в период искусственной остановки сердца предсердной активности – её следует игнорировать. При обнаружении в период искусственной остановки сердца желудочковой активности – проводится перфузия дополнительного количества препарата НОРМАКОР® в соответствии с данной инструкцией.

Следует помнить, что достижение длительной защиты миокарда предполагает попадание всего объёма подаваемой кардиоплегической смеси (препарата НОРМАКОР® и оксигенированной крови пациента) в коронарное русло.

3. Меры предосторожности при применении

Причины неполного попадания препарата НОРМАКОР® в составе смеси в коронарное русло:

— неполное пережатие восходящей части аорты;

— недостаточное закрытие створок аортального клапана.

Если в коронарное русло попадает меньшее количество препарата, следует ожидать более раннего возобновления желудочковой активности на этапе пережатия аорты после достижения асистолии.

При недостаточном попадании кардиоплегической смеси в коронарное русло асистолия может не наступить.

При неполном попадании препарата НОРМАКОР® в составе смеси в коронарное русло необходимо проводить следующие действия:

— в случае невозможности полного поперечного пережатия восходящей аорты зажимом вследствие выраженного атеросклеротического изменения корня аорты, а также при выраженной недостаточности аортального клапана, следует перейти от антеградной на ретроградную схему подачи кардиоплегической смеси для обеспечения ее попадания в коронарное русло в соответствии с инструкцией;

— при вмешательстве на аортальном клапане по причине его выраженной недостаточности следует выполнять антеградную остановку сердечной деятельности с помощью подачи кардиоплегической смеси в устья коронарных артерий для обеспечения ее полного попадания в коронарное русло.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.10.2023 № 22093
(Входящий МЗ №4268094)

Учитывая важную роль некоронарного сердечного кровотока на этапе действия кардиоплегии, также следует постоянно контролировать адекватность работы дренажа левого желудочка с целью исключить перерастяжение камер сердца.

Возможные проявления активности предсердий во время основного этапа операции не являются проблемой, и данную активность следует игнорировать. Она зависит от массы пациента и исходного уровня ионов калия в его крови при поступлении в операционную. Возможные проявления активности желудочков сердца могут потребовать увеличения объема подачи препарата НОРМАКОР®, для повышения содержания ионов калия в клетках кардиомиоцитов.

Для этого в соответствии с антеградной (Рисунок 1) или ретроградной (Рисунок 2) схемой подачи кардиоплегической смеси (Рисунок 3) проводят перфузию смеси Раствора № 1 и оксигенированной крови пациента в соотношении 1:2.

И при антеградной, и при ретроградной кардиоплегии, во время перфузии необходимо контролировать объём, уровень содержания ионов калия в крови и не добавлять ионы калия в перфузат.

Критерием неадекватной защиты сердца на этапе пережатой аорты является возобновление активности желудочков, что связано с развитием гипокалиемии. Повышение содержания ионов калия и достижение асистолии обеспечивает остающиеся потребности сердца и исключает проблему ишемии. С целью повторного достижения устойчивой асистолии проводят повторную перфузию смесью Раствора № 1 и оксигенированной крови в соотношении 1:2, не снимая поперечного зажима с аорты.

4. Начало кардиоплегии

После подключения аппарата искусственного кровообращения, в высшей точке восходящей аорты накладывается кисетный или U-образный шов (PDS 4–0) с петлёй для укрепления перфузионной канюли и дренажа.

Препарат НОРМАКОР® применяется при комнатной температуре в условиях нормотермического (36 °C – 37 °C) или умеренного гипотермического (30 °C – 35 °C) искусственного кровообращения.

При подключении перфузионной системы к ёмкости с кардиоплегическим раствором следует обращать внимание на тщательную вентиляцию системы шлангов. Ловушка для воздушных пузырьков в системе должна быть до отказа заполнена

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.10.2023 № 22093
(Входящий МЗ №4268094)

раствором с целью исключения образования микропузырьков воздуха вследствие высокого давления.

Непосредственно перед пережатием аорты делают прокол-надрез внутри кисетного или между ножками U-образного шва и вводят кардиоплегическую канюлю, после чего затягивают турникет и закрепляют канюлю на общей кардиоплегической магистрали.

5. Способ введения

Кардиоплегия проводится антеградно через корень аорты, ретроградно через коронарный синус или смешано в зависимости от патологии. Раствор вводится с использованием кардиоплегической системы. Кардиоплегия полностью забирается в систему аппарата искусственного кровообращения.

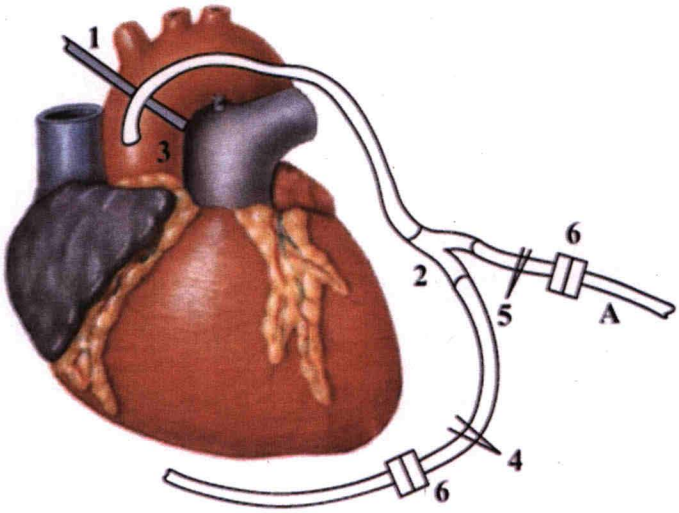


Рисунок 1 - Схема антеградной доставки кардиоплегической смеси препарата НОРМАКОР® и оксигенированной крови

А – общая кардиоплегическая магистраль;

1 - зажим на аорте; 2 - стандартная Y-образная кардиоплегическая канюля;

3 – корень аорты; 4 – зажим на магистрали для дренажа левого желудочка;

5 – зажим на антеградной кардиоплегической магистрали; 6 – разъём Люера.

По общей кардиоплегической магистрали (А), после пережатия восходящей аорты зажимом (1), остановка сердца проводится антеградно (см. Рисунок 1). Кардиоплегическая смесь по стандартной Y-образной кардиоплегической канюле (2) попадает в корень аорты (3). При этом магистраль для дренажа левого желудочка через корень аорты

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.10.2023 № 22093
(Входящий МЗ №4268094)

перекрывается зажимом (4). При необходимости разгрузки левых отделов сердца, подача кардиоплегической смеси прекращается, накладывается зажим на антеградную кардиоплегическую магистраль (5) после снятия зажима с магистрали для дренажа левого желудочка. Герметичность соединения обеспечивается с помощью разъёмов Люера (6), входящих в стандартный комплект для кардиоплегии, доставляющий кардиоплегическую смесь через общую кардиоплегическую магистраль.

Кроме антеградной, по показаниям, используется смешанный способ введения кардиоплегии – антеградно и ретроградно через коронарный синус (см. Рисунок 2).

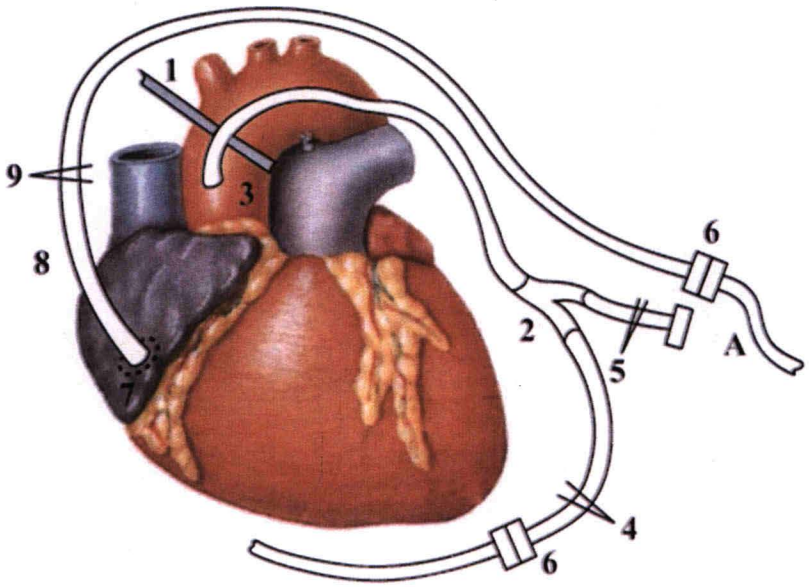


Рисунок 2 - Схема смешанной (антеградной и ретроградной) доставки кардиоплегической смеси препарата НОРМАКОР® и оксигенированной крови

А – общая кардиоплегическая магистраль;

1 - зажим на аорте; 2 - стандартная Y-образная кардиоплегическая канюля;

3 – корень аорты; 4 – зажим на магистрали для дренажа левого желудочка;

5 – зажим на антеградной кардиоплегической магистрали; 6 – разъём Люера;

7 – коронарный синус; 8 – стандартный катетер для ретроградной кардиоплегии;

9 – зажим на магистрали катетера для ретроградной кардиоплегии.

По общей кардиоплегической магистрали (А), после пережатия восходящей аорты зажимом (1), остановка сердца проводится антеградно (см. Рисунок 1). Кардиоплегическая смесь по стандартной Y-образной кардиоплегической канюле (2) попадает в корень аорты

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.10.2023 № 22093
(Входящий МЗ №4268094)

(3). При этом магистраль для дренажа левого желудочка через корень аорты перекрывается зажимом (4). При необходимости разгрузки левых отделов сердца, подача кардиоплегической смеси прекращается, накладывается зажим на антеградную кардиоплегическую магистраль (5) после снятия зажима с магистрали для дренажа левого желудочка. Герметичность соединения обеспечивается с помощью разъёмов Люера (6), входящих в стандартный комплект для кардиоплегии, доставляющий кардиоплегическую смесь через общую кардиоплегическую магистраль. После антеградной остановки сердца, по показаниям, переходят на ретроградную подачу кардиоплегической смеси через коронарный синус (7) с помощью стандартного катетера для ретроградной кардиоплегии (8). Антеградная кардиоплегическая магистраль перекрывается зажимом, а общая кардиоплегическая магистраль с помощью разъёма Люера подсоединяется к стандартному катетеру для ретроградной кардиоплегии. При этом с магистрали для дренажа левого желудочка снимается зажим и разгрузка левых отделов сердца осуществляется через корень аорты. При необходимости возобновления антеградной кардиоплегии, на катетер для ретроградной кардиоплегии накладывается зажим (9) и антеградная кардиоплегия осуществляется по стандартной схеме, описанной выше.

Раствор вводится с помощью кардиоплегической системы (см. Рисунок 3).

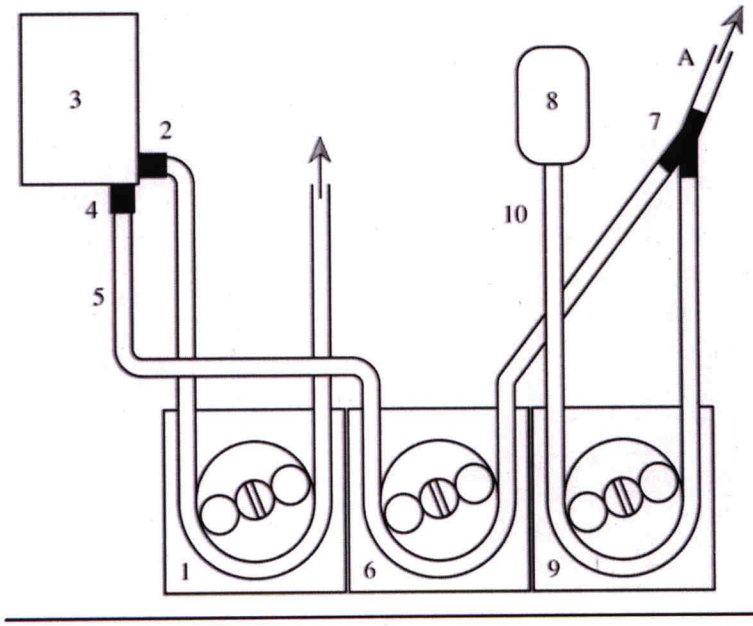


Рисунок 3 - Схема введения кардиоплегической смеси препарата НОРМАКОР®
(Раствор № 1 или Раствор № 2) и оксигенированной крови

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.10.2023 № 22093
(Входящий МЗ №4268094)

1 – артериальный насос; 2 – штуцер для артериальной перфузии, 3 – оксигенатор; 4 – штуцер для коронарной перфузии; 5 – магистраль для коронарной перфузии; 6, 9 – роликовые насосы кардиоплегической приставки аппарата искусственного кровообращения; 7 – тройник, соединяющий кровь и препарат НОРМАКОР®; 8 – флакон Раствора № 1 или Раствора № 2; 10 – магистраль для коронарной перфузии препарата НОРМАКОР®; А - общая кардиоплегическая магистраль.

Через артериальный насос (1) аппарата искусственного кровообращения кровь, из штуцера оксигенатора для артериальной перфузии (2), поступает в аорту больного по стандартной схеме искусственного кровообращения. Оксигенатор (3) имеет специальный штуцер для коронарной перфузии (4), через который кровь по магистрали (5), при помощи насоса (6) кардиоплегической приставки аппарата искусственного кровообращения попадает в коронарное русло больного, смешиваясь в тройнике (7) с препаратом НОРМАКОР® из флакона (8). Препарат НОРМАКОР® попадает в коронарное русло пациента через другой насос (9) кардиоплегической приставки аппарата искусственного кровообращения и тройник, но по магистрали кардиоплегической системы (10). Раздельное введение препарата НОРМАКОР® и оксигенированной крови через насосы кардиоплегической приставки аппарата искусственного кровообращения позволяет изменять их соотношение с 1:2 на 1:4 и обратно не снимая поперечного зажима с аорты, а также регулировать объем вводимого кардиоплегического раствора, поступающего в общую кардиоплегическую магистраль (А).

6. Дозы

Достижение асистолии

До пережатия аорты кардиоплегическая система заполняется кардиоплегической смесью Раствора № 1 и оксигенированной крови. Сразу после пережатия аорты производится антеградная перфузия кардиоплегической смеси Раствора № 1 и оксигенированной крови в соотношении 1:2. Скорость подачи смеси антеградно до асистолии 300 мл/мин. Как правило, асистолия наступает через 1–2 минуты. После достижения асистолии следует ввести оставшийся во флаконе (полимерном контейнере) препарат до его общего объема в 400 мл, уменьшив скорость подачи смеси с кровью до 250 мл/мин. Если асистолия не наступает в течение 3 минут, следует увеличить скорость подачи смеси до 350 мл/мин. При необходимости следует использовать дополнительный

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.10.2023 № 22093
(Входящий МЗ №4268094)

флакон (полимерный контейнер) Раствора № 1. Если асистолия не наступает в течение 5 минут, то следует перейти к ретроградной доставке кардиоплегической смеси Раствора № 1 и оксигенированной крови в соотношении 1:2 через коронарный синус, не снимая поперечного зажима с аорты (см. п. 5 «Способ введения»), со скоростью 100 мл/мин и давлением не более 50 мм рт.ст.

Поддержание асистолии

Необходимо поддерживать асистолию одним из трёх равнозначных способов:

1) Поддерживать асистолию на остановленном сердце с помощью перфузии кардиоплегической смеси Раствора № 2 и оксигенированной крови в соотношении 1:4.

Поддержание асистолии на остановленном сердце для недопущения возобновления желудочковой активности с помощью перфузии кардиоплегической смеси Раствора № 2 и оксигенированной крови в соотношении 1:4 со скоростью 150 мл/мин антеградно или ретроградно со скоростью 100 мл/мин проводится с многократным прекращением подачи кардиоплегической смеси на срок 15 минут с последующим ее возобновлением на 2–3 минуты между интервалами. Давление при ретроградном введении не более 50 мм рт.ст. В случае возобновления желудочковой активности переходят на введение кардиоплегической смеси Раствора № 1 и оксигенированной крови пациента в соотношении 1:2 до достижения асистолии со скоростью подачи смеси антеградно 150 мл/мин или ретроградно 100 мл/мин. После достижения стойкой асистолии через 15 минут переходят на описанную выше схему поддержания асистолии.

2) Поддерживать асистолию в случае возобновления желудочковой активности с помощью перфузии кардиоплегической смеси Раствора № 1 и оксигенированной крови в соотношении 1:2.

Поддержание асистолии в случае возобновления желудочковой активности с помощью перфузии кардиоплегической смеси Раствора № 1 и оксигенированной крови в соотношении 1:2 со скоростью подачи смеси антеградно 150 мл/мин или ретроградно 100 мл/мин проводится только при проявлении активности желудочков сердца до достижения стойкой асистолии. Давление при ретроградном введении не более 50 мм рт.ст.

3) В случае появления предпосылок к возобновлению желудочковой активности поддерживать асистолию на остановленном сердце с помощью перфузии кардиоплегической смеси Раствора № 1 и оксигенированной крови в соотношении 1:2.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.10.2023 № 22093
(Входящий МЗ №4268094)

Поддержание асистолии в случае появления предпосылок к возобновлению желудочковой активности с помощью перфузии кардиоплегической смеси Раствора № 1 и оксигенированной крови в соотношении 1:2 со скоростью подачи смеси антеградно 150 мл/мин или ретроградно 100 мл/мин продолжительностью 2–3 минуты (возможно многократно) проводится с целью недопущения возобновления желудочковой активности. Давление при ретроградном введении не более 50 мм рт.ст.

7. Окончание кардиоплегии

Перед снятием зажима с аорты перфузия кардиоплегической смеси препарата НОРМАКОР® и оксигенированной крови прекращается.

Побочное действие

Возможны аллергические реакции на компоненты препарата. При проведении клинического изучения препарата нежелательных и аллергических реакций не выявлено.

Передозировка

Последствием передозировки препарата НОРМАКОР® может стать гиперкалиемия. При применении препарата НОРМАКОР®, калий – основной элемент, отвечающий за остановку и защиту сердца на основном этапе операции. Гиперкалиемия проявляется удлинением интервала самостоятельного восстановления ритма сердца после удаления зажима с аорты. Устранение последствий передозировки (гиперкалиемии) происходит самостоятельно вследствие вымывания калия за счет действия, находящегося в составе препарата НОРМАКОР®, осмотического диуретика – маннитола.

Дополнительного лечения не требуется.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами отсутствует. В связи с наличием в препарате НОРМАКОР® маннитола, возможно более ускоренное выведение из организма лекарственных препаратов.

Особые указания

Препарат НОРМАКОР® не применяется для каких-либо видов инъекций или инфузий.

Форма выпуска

Растворов для кардиоплегии набор (флаконы 250 мл, флаконы 450 мл) 200, 400 мл или полимерные контейнеры 200, 400 мл.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.10.2023 № 22093
(Входящий МЗ №4268094)

Раствор № 1. По 200 мл или 400 мл препарата в стеклянные бутылки вместимостью 250 мл или 450 мл соответственно, укупоренные пробками резиновыми и обжатые колпачками алюминиевыми.

По 200 мл или 400 мл препарата в полимерные контейнеры, укупоренные SFC-портом и SFC-колпачком в сборе с SFC-диском.

Раствор № 2. По 200 мл или 400 мл препарата в стеклянные бутылки вместимостью 250 мл или 450 мл соответственно, укупоренные пробками резиновыми и обжатые колпачками алюминиевыми.

По 200 мл или 400 мл препарата в полимерные контейнеры, укупоренные SFC-портом и SFC-колпачком в сборе с SFC-диском.

Растворов для кардиоплегии набор:

По 14 бутылок Раствора № 1 и Раствора № 2 вместимостью 250 мл, по 1 бутылке Раствора № 1 и Раствора № 2 или по 7 бутылок Раствора № 1 и Раствора № 2 вместимостью 450 мл вместе с инструкциями по медицинскому применению помещают в коробку картонную.

По 1 или 7 полимерных контейнеров Раствора № 1 и Раствора № 2 объемом 200 мл или 400 мл вместе с инструкциями по медицинскому применению помещают в коробку картонную.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Препарат не следует применять после истечения срока годности.

Условия отпуска

Лекарственный препарат предназначен только для стационаров.

Наименование юридического лица, на имя которого выдано РУ:

Акционерное общество «КардиоСистемФарма», Россия (АО «КСФ», Россия)

141401, Россия, Московская обл., г.о. Химки, г. Химки, ул. Рабочая, д. 2А, стр. 1, этаж 5, помещ. 93

тел.: 8 (495) 925-30-74, факс: 8 (495) 626-97-80,

www.normacor.ru

Организация, принимающая претензии:

ООО «иФарма», Россия

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.10.2023 № 22093
(Входящий МЗ №4268094)

121205, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Можайский, тер Инновационного центра Сколково, б-р Большой, д. 40, этаж/помещ. 3/XXXIII, ком. 77

тел.: +7 (495) 276-11-43, sae@ipharma.ru

www.ipharma.ru.

Производитель (все стадии производства):

ООО «МОСФАРМ», Россия

Юридический адрес:

141342, Московская обл., Сергиево-Посадский р-н, р.п. Богородское, д. 63, литер Б, помещение 32, этаж 2

Адрес производства:

Московская обл., Сергиево-Посадский муниципальный р-н, г.п. Богородское, р.п. Богородское, д. 63

Генеральный директор
АО «КСФ» А.А. Мамаев