

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
НОРАДРЕНАЛИН АГЕТАН

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Норадреналин Агетан.

Международное непатентованное или группировочное наименование: норэпинефрин.

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения.

Состав на 1 мл:

действующее вещество: норэпинефрина тартрата моногидрат 2,0 мг;

вспомогательные вещества: натрия хлорид, хлористоводородная кислота раствор 1М или натрия гидроксид раствор 1М (до pH = 3,0 – 4,0), вода для инъекций.

Описание: прозрачная, бесцветная или слегка желтоватая жидкость.

Фармакотерапевтическая группа: средства для лечения заболеваний сердца; кардиотонические средства, кроме сердечных гликозидов; адренергические и дофаминергические средства

Код АТХ: C01CA03

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Норэпинефрин является симпатомиметическим биогенным амином — это истинный неселективный агонист α_1 - и α_2 -адренергических рецепторов. Он слабо возбуждает β_1 - и практически не влияет на β_2 -адренорецепторы. Благодаря этому норадреналин, стимулируя α -адренергические рецепторы крупных сосудов, оказывает мощное сосудосуживающее действие и приводит к повышению систолического и диастолического артериального давления (АД), общего периферического сосудистого сопротивления, центрального венозного давления и коронарного кровотока.

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.

Повышение АД 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 завершения инфузии. Возможно развитие толерантности к эффектам препарата.

Фармакокинетика

Абсорбция

Не всасывается после перорального приёма, после внутривенного введения эффекты норэпинефрина развиваются быстро (2–3 мин). Норэпинефрин имеет короткую продолжительность действия.

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 — нор-метанефрин и 3,4-дигидроксиминдальная кислота.

Элиминация

Метаболиты норэпинефрина преимущественно выводятся почками в виде сульфатных конъюгатов и в меньшей степени — в виде глюкуронидов. Период полувыведения из плазмы около 1–2 мин.

Показания к применению

Препарат Норадrenalин Агетан показан к применению у взрослых для быстрого восстановления и поддержания АД при остром его снижении.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к норэпинефрину или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе «Состав»;
- Артериальная гипотензия, обусловленная гиповолемией, за исключением случаев, когда норэпинефрин применяется для поддержания мозгового и коронарного кровотока до окончания терапии, направленной на восполнение ОЦК;
- Проведение анестезии циклопропаном или галотаном — риск развития аритмий сердца;
- Выраженная гипоксия и гиперкапния.

С осторожностью

- при выраженной левожелудочковой недостаточности, острой сердечной недостаточности, недавно перенесенном инфаркте миокарда,
- при одновременном приёме ингибиторов МАО имипраминового и триптилинового ряда в связи с риском развития выраженного и продолжительного повышения артериального давления,
- при появлении симптомов сердечной аритмии необходимо уменьшение дозы препарата. При полиморфной экстрасистолии или появлении залпов экстрасистол дозу препарата нужно существенно уменьшить или отменить лечение. При необходимости применения Норадrenalина Агетан и переливания крови или плазмы, препарат вводят отдельно.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Норадреналин Агетан может нарушать плацентарное кровообращение и вызывать брадикардию у плода. Также Норадреналин Агетан может вызывать сокращение матки, что может привести к асфиксии плода на поздних месяцах беременности.

Перед принятием решения о начале инфузии Норадреналина Агетан беременной пациентке следует определить, превышает ли предполагаемая польза для матери потенциальный риск для плода.

Грудное вскармливание

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

Способ применения и дозы

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

Режим дозирования

Доза препарата Норадреналин Агетан устанавливается врачом индивидуально в зависимости от клинического состояния пациента. Существуют индивидуальные различия в дозе, необходимой для достижения и поддержания нормотонии. Цель — достижение нижней границы нормы систолического АД (100–120 мм рт. ст.) или достижение достаточного уровня среднего значения АД (выше 65–80 мм рт. ст. в зависимости от состояния пациента).

Введение препарата

Рекомендуемая начальная доза и скорость введения препарата Норадреналин Агетан 0,1–0,3 мкг/кг/мин норэпинефрина основания, что эквивалентно 0,2–0,6 мкг/кг/мин норэпинефрина тартрата. Скорость инфузии (в ходе титрования, в соответствии с наблюдаемым прессорным эффектом) увеличивают пошагово на 0,05–0,1 мкг/кг/мин норэпинефрина основания (эквивалентно 0,1–0,2 мкг/кг/мин норадреналина тартрата) до тех пор, пока не достигается желаемый уровень АД (нормотония).

Объем вводимой жидкости

Степень разведения препарата Норадреналин Агетан зависит от состояния пациента.

Если требуется введение большого объема жидкости, препарат можно разводить большим количеством декстрозы и таким образом использовать для введения препарат с меньшей концентрацией. В случае нежелательности введения большого объема жидкости концентрат препарат Норадреналин Агетан разводят меньшим объемом декстрозы, получая более концентрированный раствор.

При всех вариантах разведения конечная концентрация полученного раствора для внутривенного введения должны быть не более 40 мкг/мл норэпинефрина основания (80 мкг/мл норэпинефрина тартрата).

Артериальное давление

Длительность, скорость введения и доза 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 развития артериальной гипертензии.

Прекращение терапии

Скорость введения препарата Норэпинефрин Агетан (дозу) следует снижать постепенно, поскольку резкое снижение её (отмена) может привести к развитию острой артериальной гипотензии.

Длительность лечения может составлять от нескольких часов до 6 дней.

При длительном применении возможно снижение объёма циркулирующей крови (ОЦК), в этом случае во избежание возврата гипотензии при отмене препарата необходима его коррекция.

Дети

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

Способ применения

Препарат вводят только внутривенно.

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

Препарат Норэпинефрин Агетан необходимо вводить посредством устройств центрального венозного доступа — это снижает риск экстравазации и последующего некроза тканей (см. раздел 4.4.).

Концентрат следует разводить в 5 % растворе декстрозы. Не вводить неразведённым! Не смешивать с другими препаратами!

Для введения с помощью шприцевой инфузионной помпы к 1 мл концентрата для приготовления раствора для внутривенного введения добавляют 24 мл 5 % раствора декстрозы.

Для введения с помощью капельницы: к 10 мл концентрата для приготовления раствора для внутривенного введения добавляют 240 мл 5 % раствора декстрозы.

При всех вариантах разведения конечная концентрация полученного раствора для внутривенного введения должны быть не более 40 мкг/мл норэпинефрина основания (80 мкг/мл норэпинефрина тартрата).

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

Ампулы предназначены только для одноразового использования.

Побочное действие

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

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 (бронхоспазм)
Психические нарушения	повышенная тревожность; беспокойство, психотические состояния; спутанность сознания; снижение внимания

Классификация по органам и системам	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны нервной системы	бессонница; головная боль; цефалгия; слабость; тремор
Желудочно-кишечные нарушения	тошнота; рвота; анорексия
Нарушения со стороны органа зрения	острая глаукома (у пациентов с анатомической предрасположенностью — с закрытием угла передней камеры глазного яблока)
Нарушения со стороны сердца	тахикардия; аритмия; ощущение сердцебиения; повышение сократительной способности сердечной мышцы в результате бета-адренергического эффекта на сердце (инотропного и хронотропного); брадикардия (вероятно, рефлекторно в результате повышения АД); острая сердечная недостаточность; боли в области грудины и средостения
Нарушения со стороны сосудов	артериальная гипертензия; гипоксия тканей; ишемические нарушения (вызванные мощной вазоконстрикцией, которая может привести к бледности и похолоданию конечностей и лица, а также гангрену конечностей)
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	одышка, дыхательная недостаточность
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	задержка мочеиспускания
Общие нарушения и реакции в месте введения	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 нормализации ОЦК может вызвать следующие нежелательные реакции:

- тяжёлый периферический и висцеральный ангиоспазм;
- снижение почечного кровотока;
- гипоксия тканей;
- увеличение уровня 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

Тяжёлая артериальная гипертензия, рефлекторная брадикардия, выраженное увеличение периферического сосудистого сопротивления, снижение сердечного выброса. Также могут возникать сильная головная боль, отёк лёгких, 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 норэпинефрина.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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

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

Средства для ингаляционной общей анестезии (хлороформ, энфлуран, галотан, циклопропан, изофлуран и метоксифлуран) повышают 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 эпинефрин или норэпинефрин. Применение норэпинефрина 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 норэпинефрина (прессорного действия, тахикардии и аритмий).

Гипотензивные лекарственные средства и диуретики снижают действие норэпинефрина.

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

Кокаин, доксапрам при назначении с норэпинефрином взаимно усиливают гипертензивный эффект.

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

Норэпинефрин ослабляют антиангинальное действие нитратов.

Алкалоиды спорыньи или окситоцин могут усиливать вазопрессорный и сосудосуживающий эффекты норэпинефрина.

Гормоны щитовидной железы повышают риск возникновения коронарной недостаточности у пациентов со стенокардией.

Особые указания и меры предосторожности при применении

Норэпинефрин должен применяться только при условии надлежащего восполнения ОЦК.

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

Во время инфузии следует часто (каждые 2 мин до достижения нормотонии, после, во избе-

жание развития артериальной гипертензии — каждые 5 мин в течение всей инфузии — контролировать АД и соответствующим образом корректировать скорость введения норэпинефрина.

Не рекомендуется одновременное применение норэпинефрина с ингибиторами МАО, а также антидепрессантами имипраминового и триптилинового типа — риск развития выраженного и продолжительного повышения АД.

При длительном применении возможно снижение ОЦК — необходима его коррекция во избежание возврата артериальной гипотонии после отмены препарата.

Пациенты пожилого возраста могут быть особенно чувствительны к воздействию норэпинефрина.

При возникновении нарушений сердечного ритма во время инфузии следует снизить дозу норэпинефрина.

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 тяжёлой 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 в этом случае снижается риск развития некроза 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 облитерирующий 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 развития 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

Экстравазация норадреналина в результате его сосудосуживающего действия проявляется побледнением кожных покровов, а в дальнейшем может развиваться некроз тканей.

При экстравазации инфузию следует немедленно прекратить и инфильтрировать пораженный участок альфа-адреноблокатором, подобным фентоламину, внимательно следя за признаками

улучшения и оценивая, при необходимости, необходимость дальнейшего альтернативного.

Вспомогательные вещества (содержание натрия)

Каждая ампула, содержащая 4 мл концентрата для приготовления раствора для внутривенного введения, содержат 13,2 мг натрия на ампулу, 8 мл — 26,4 мг натрия на ампулу. Так как индивидуальная доза препарата рассчитывается индивидуально для каждого конкретного пациента (см. раздел «Способ применения и дозы»), то количество вводимого натрия зависит от дозы, введённой пациенту. Это необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Состояние пациентов, которым показано введение норэпинефрина исключает возможность 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, 2 мг/мл.

По 4 мл или 8 мл в ампулы из бесцветного стекла класса 1 с точкой надлома. На ампулы дополнительно наносят два цветных кольца. По 5 ампул помещают в пластиковую коробку с ячейками. По 2 коробки (10 ампул) вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (пачке картонной).

Срок годности

2 года.

Условия отпуска

Отпускается по рецепту.

Производитель (все этапы производства, включая выпускающий контроль качества)

Франция

Лаборатория Агетан

Адрес места производства:

1 рю Александер Флеминг, 69007 Лион, Франция.

Упаковщик/Выпускающий контроль качества*

Российская Федерация

Акционерное общество «Обнинская химико-фармацевтическая компания» (АО «ОХФК»).

Адрес места производства:

Калужская обл., г. Обнинск, шоссе Киевское, зд. 3а, стр. 3;

Калужская обл., г. Обнинск, шоссе Киевское, зд. 107.

Калужская обл., г. Обнинск, шоссе Киевское, зд. 3б.

Тел./факс: +7 (484) 396-47-41, 396-35-84, 396-65-35.

Электронный адрес: obninsk@mirpharm.ru

* — указывают в случае упаковки препарата на предприятии АО «ОХФК».

Владелец регистрационного удостоверения

Франция

Лаборатория Агетан

1 рю Александер Флеминг, 69007 Лион, Франция.

Организация, принимающая претензии от потребителей

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Мир-Фарм» (ООО «Мир-Фарм»).

249036, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4.

Тел.: +7 (495) 984-28-40;

Факс: +7 (495) 984-28-41;

Электронный адрес: info@mirpharm.ru

Телефон круглосуточной линии с автоответчиком для сбора сообщений о нежелательных реакциях: +7 (495) 984-28-47.

Электронный адрес для сбора сообщений о нежелательных реакциях: pv@mirpharm.ru