МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005062-240918
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Норэпинефрин

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 битартрата моногидрат (в пересчете на норэпинефрина битартрат) – 2 мг.

Вспомогательные вещества: натрия хлорид, натрия тартрата дигидрат, натрия дисульфит, винная кислота, 0,1 М раствор натрия гидроксида до pH 3,0-4,5, вода для инъекций.

Каждый мл концентрата Норэпинефрин для приготовления раствора для внутривенного введения 2 мг/мл содержит 2 мг норэпинефрина битартрата, 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, практически не влияет на β_2-адренорецепторы.

Попадая в кровь даже в малых концентрациях, вызывает генерализованную вазоконстрикцию, за исключением коронарных сосудов, которые за счет непрямого действия расширяются (вследствие увеличения потребления кислорода), что приводит к повышению силы и (в отсутствии ваготонии) частоты сокращения миокарда, увеличивая ударный и минутный объем сердца.

Вызывает повышение артериального давления (АД) как систолического, так и диастолического, повышает общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) и центральное венозное давление.

Кардиотропное действие норэпинефрина связано с его стимулирующим влиянием на β_1-адренорецепторы сердца.

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 почками в виде сульфатных конъюгатов и в меньшей степени – в виде глюкуронидов.

Показания к применению

Быстрое восстановление артериального давления при остром его снижении.

Противопоказания

– выраженная гиперчувствительность к норэпинефрину и другим компонентам препарата;

– 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 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

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.

Поэтому 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 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 введения препарата – от 0,1 до 0,3 мкг/кг/мин норэпинефрина битартрата. 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 глюкозы (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 глюкозы (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 глюкозы (декстрозы).

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

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

Объем вводимой жидкости: уровень разведения зависит от состояния пациента. Если требуется введение большого объема жидкости, следует разводить препарат большим количеством глюкозы (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 Норэпинефрин с концентрацией 0,08 мг/мл и соответствующее ей количество норэпинефрина битартрата, можно воспользоваться данными из таблицы:

*Таблица. Расчет скорости инфузии (мл/ч) раствора препарата Норэпинефрин 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:

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

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.

Одновременный прием ингибиторов моноаминооксидазы (МАО) имипраминового и триптилинового типа повышает риск развития выраженного и продолжительного повышения АД.

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.

Побочное действие

При введении норэпинефрина могут наблюдаться следующие побочные эффекты:

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

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).

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, брадикардии (вероятно, рефлекторно в результате повышения АД), аритмии, ощущение сердцебиения, повышение сократительной способности сердечной мышцы в результате бета-адренергического эффекта на сердце (инотропного и хронотропного), острая сердечная недостаточность.

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

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;

– снижение выработки мочи.

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 загрудинной болью, бледностью кожных покровов, повышением потоотделения и рвотой); диспепсические явления.

Передозировка

Симптомы: могут наблюдаться спазмы сосудов кожи, коллапс, анурия, выраженное повышение АД.

Лечение: при появлении 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*, *феноксибензамин*, *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.

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

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

Бета-адреноблокаторы – взаимное ослабление действия.

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

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

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. 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 препарата Норэпинефрин может наблюдаться снижение плазменного объема (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 сократить дозу.

При применении препарата Норэпинефрин у пациентов с гипертиреозом и сахарным диабетом, также необходимо соблюдать осторожность.

Особую осторожность следует соблюдать для пациентов с тромбозом коронарных, брыжеечных или периферических сосудов, так как норэпинефрин может привести к усилению ишемии и увеличению зоны инфаркта.

Для пациентов с гипотонией после инфаркта миокарда и пациентов со стенокардией Принцметала – также необходима осторожность применения.

Риск экстравазации

С целью снизить риск 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 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 протекании препарата Норэпинефрин из сосуда или в случае инъекции мимо вены может произойти побледнение и в дальнейшем некроз тканей в результате сосудосуживающего действия лекарства на сосуды.

При попадании препарата мимо венозного кровотока, в место инъекции, местно, вводят 5-10 мл фентоламина мезилата в 10-15 мл физиологического раствора.

Форма выпуска

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

По 4 мл, 8 мл препарата в ампулы бесцветного нейтрального стекла.

По 5 ампул в контурные ячейковые упаковки из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной или без фольги.

1 или 2 контурные ячейковые упаковки помещают в пачку из картона.

В каждую пачку вкладывают инструкцию по применению, скарификатор ампульный.

Скарификатор ампульный не вкладывают при использовании ампул с кольцом излома или с надрезом и с точкой.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.

Хранить в местах, недоступных для детей.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

По рецепту.

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

Открытое акционерное общество «Акционерное Курганское общество медицинских препаратов и изделий «Синтез» (ОАО «Синтез»), Россия

640008, Курганская обл., г. Курган, проспект Конституции, д. 7

Тел/факс: (3522) 48-16-89

e-mail: real@kurgansintez.ru

Интернет–сайт: www.kurgansintez.ru

Представитель ОАО «Синтез» В.И. Петухов