

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Норэпинефрин, 1 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: норэпинефрин.

Каждый мл раствора содержит норэпинефрина битартрата моногидрат (в пересчете на безводное вещество) 1 мг.

Каждая ампула объемом 4 мл содержит норэпинефрина битартрата моногидрат (в пересчете на безводное вещество) 4 мг.

Каждая ампула объемом 8 мл содержит норэпинефрина битартрата моногидрат (в пересчете на безводное вещество) 8 мг.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий, натрия метабисульфит (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения.

Прозрачный бесцветный или слегка желтоватый раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1 Показания к применению**

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

4.2 Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

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

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

Препарат необходимо вводить посредством устройств центрального венозного доступа, с целью снижения риска экстравазации и последующего некроза тканей.

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

Рекомендуемая начальная доза и скорость введения 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.

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).

Норэпинефрин следует применять одновременно с надлежащим восполнением объема циркулирующей крови.

Разведение

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 добавляют 23 мл 5 % раствора декстрозы.

Для введения с помощью капельницы – к 20 мл концентрата добавляют 230 мл 5 % раствора 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.

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 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*

Вес пациента	Дозировка норэпинефрина	Количество норэпинефрина битартрата	Скорость инфузии (мл/ч)

	битартрата (мкг/кг/мин)	(мг/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:

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

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

Прекращение терапии

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

Курс лечения может длиться от нескольких часов до 6 дней.

Особые группы пациентов

Пациенты старше 65 лет

Пожилые пациенты могут быть особенно чувствительны к воздействию Норэпинефрина.

Следует избегать введения в вены ног у пожилых пациентов.

Пациенты с нарушением функции почек

Данные отсутствуют.

Пациенты с нарушением функции печени

Данные отсутствуют.

Дети

Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутривенное введение после разведения.

Концентрат следует разводить в 5 % растворе декстрозы.

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

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к норэпинефрину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- 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.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

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

Перед введением разведенного раствора препарата Норэпинефрин необходим обязательный визуальный контроль на наличие осадка, помутнения или изменения цвета

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

Норэпинефрин следует с осторожностью применять при выраженной левожелудочковой недостаточности, при острой сердечной недостаточности.

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

Передозировка норэпинефрина может привести к развитию артериальной гипертензии. Поэтому необходимо контролировать артериальное давление каждые 2 минуты с момента начала введения препарата до достижения желаемого артериального давления, и затем каждые 5 минут в течение всего времени инфузии. Следует постоянно контролировать скорость введения препарата. Пациент не должен оставаться без присмотра во время применения препарата. Головная боль может быть симптомом артериальной гипертензии вследствие передозировки препарата.

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

Длительное введение любого мощного вазопрессора (включая норэпинефрин) может привести к уменьшению объема плазмы крови, который должен непрерывно корректироваться соответствующим введением жидкости и электролитов. Если объем плазмы не скорректирован, то после прекращения инфузии норэпинефрина может вновь развиваться артериальная гипотензия или поддержание артериального давления может быть сопряжено с риском выраженной периферической и висцеральной вазоконстрикции с уменьшением кровотока и тканевой перфузии (например, снижением почечной перфузии) с последующими тканевой гипоксией, лактацидозом и возможным ишемическим повреждением тканей.

Продолжительное введение вазопрессора для поддержания артериального давления при отсутствии восстановления ОЦК может вызвать следующие побочные эффекты:

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

Пожилые пациенты могут быть особенно чувствительны к воздействию норэпинефрина.

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

При применении Норэпинефрина 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 артериальной гипотензией после перенесенного инфаркта миокарда и пациентов со стенокардией Принцметала также необходима осторожность при применении.

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 желудочков).

Норэпинефрин следует вводить в крупные вены, в частности в кубитальную вену, потому что при введении в последнюю риск 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 атеросклероз, болезнь Бюргера, диабетическая ангиопатия). Описаны случаи развития гангрены нижней конечности при введении норэпинефрина в лодыжечные вены.

Экстравазация

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). По причине вазоконстрикции вены с повышенной проницаемостью сосудистой стенки может произойти протекание норэпинефрина в ткани, окружающие вену, в этом случае следует сменить место инфузии, чтобы ослабить эффект локальной вазоконстрикции.

Вспомогательные вещества

В препарате содержится менее 1 ммоль натрия (23 мг) в одной ампуле, т.е. препарат практически не содержит натрия.

Препарат Норэпинефрин содержит натрия метабисульфит, который может изредка вызывать тяжелые реакции гиперчувствительности и бронхоспазм.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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 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 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, прессорного действия, 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.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Данные отсутствуют.

Беременность

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

Перед принятием решения о необходимости применения Норэпинефрина следует определить, превышает ли предполагаемая польза для матери потенциальный риск для плода.

Лактация

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

Фертильность

Данные отсутствуют.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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

4.8 Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

При введении Норэпинефрина могут наблюдаться следующие побочные эффекты:

Нарушения со стороны иммунной системы: при гиперчувствительности к одному из компонентов препарата возможны аллергические реакции и затруднение дыхания.

Психические нарушения: тревога, бессонница, психотические состояния, спутанность сознания, снижение внимания.

Нарушения со стороны нервной системы: головная боль, тремор.

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

Нарушения со стороны сердца: тахикардия, брадикардия (вероятно, рефлекторно в результате повышения артериального давления), аритмия, ощущение сердцебиения, повышение сократительной способности сердечной мышцы в результате β-адренергического эффекта на сердце (инотропного и хронотропного), острая сердечная недостаточность.

Нарушения со стороны сосудов: артериальная гипертензия и гипоксия тканей, ишемические нарушения (вызванные мощной вазоконстрикцией, которая может привести к бледности и похолоданию конечностей и лица).

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: одышка, боли в области грудины и средостения, затруднение дыхания, дыхательная недостаточность.

Желудочно-кишечные нарушения: тошнота, рвота, анорексия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: задержка мочеиспускания.

Общие нарушения и реакции в месте введения: слабость, озноб (при быстром введении), раздражение в месте введения или развитие некроза (см. раздел 4.4).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Факс: +7 (495) 698-15-73

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9 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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

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

Код АТХ: C01CA03

5.1 Фармакодинамические свойства

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, сопровождающимся 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.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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.

Метаболизм

Метаболизируется в печени и других тканях посредством метилирования с помощью катехол-О-метилтрансферазы и дезаминирования с помощью моноаминоксидазы. Конечный метаболит – 4-гидрокси-3-метокси-миндальная кислота. Промежуточные метаболиты: норметанефрин и 3,4-дигидрокси-миндальная кислота.

Элиминация

Метаболиты норэпинефрина преимущественно выводятся почками в виде сульфатных конъюгатов и в меньшей степени – в виде глюкуронидов. Период полувыведения составляет примерно 1–2 минуты.

Дети

Данные об опыте фармакокинетических исследований в педиатрических возрастных группах отсутствуют.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Натрия хлорид.

Натрия метабисульфит (натрия дисульфит).

Натрия гидроксид, раствор, 1 М или хлористоводородная кислота, раствор, 1 М (для регулирования pH).

Вода для инъекций.

6.2 Несовместимость

Норэпинефрин фармацевтически несовместим в одном шприце с другими лекарственными средствами. Данный лекарственный препарат нельзя смешивать с другими растворителями, кроме указанных в разделе «4.2 Способ применения».

6.3 Срок годности

3 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 4 или 8 мл в ампулы с точкой и насечкой или кольцом излома бесцветного нейтрального стекла с классом сопротивления гидролизу HGA1 (первый гидролитический).

5 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной.

1, 2, 4 или 5 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары.

5 или 10 ампул вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары с гофрированным вкладышем.

Упаковка для стационаров

10 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары.

50 или 100 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в коробку из картона гофрированного.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Эллара»

601122, Владимирская обл., Петушинский р-н, г. Покров, ул. Франца Штольверка, д. 20

тел./факс: +7 (49243) 6-42-22, +7 (49243) 6-42-24

электронная почта: info@ellara.ru

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Эллара»

601122, Владимирская обл., Петушинский р-н, г. Покров, ул. Франца Штольверка, д. 20

тел./факс: +7 (49243) 6-42-22, +7 (49243) 6-42-24

электронная почта: info@ellara.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Норэпинефрин доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети "Интернет" <http://eec.eaeunion.org/>