

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****Состав (на 1 мл):*****Действующее вещество:***

Норэпинефрина битартрата моногидрат - 2,0 мг

в пересчете на безводное вещество

Вспомогательные вещества:

Натрия хлорид - 8,4 мг

Натрия метабисульфит (натрия дисульфит) - 1,0 мг

1 М раствор натрия гидроксида

или - до pH 3,0 - 4,5

1 М раствор хлористоводородной кислоты

Вода для инъекций - до 1,0 мл

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

Описание: прозрачный бесцветный или слегка желтоватый раствор.**Фармакотерапевтическая группа:** средства для лечения заболеваний сердца; кардиотонические средства, кроме сердечных гликозидов; адренергические и дофаминергические средства.**Код АТХ:** C01CA03.**Фармакологические свойства*****Фармакодинамика*****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.

Фармакокинетика

Всасывание

После внутривенного введения эффекты норэпинефрина развиваются быстро (2–3 мин). Норэпинефрин имеет короткую продолжительность действия. Период полувыведения составляет примерно 1–2 минуты.

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.

Выведение

Метаболиты норэпинефрина преимущественно выводятся вместе с мочой 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.

Показания к применению

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

Противопоказания

- Гиперчувствительность к норэпинефрину или к любому из вспомогательных веществ;
- артериальная гипотензия, обусловленная гиповолемией (за исключением случаев, когда норэпинефрин применяется для поддержания мозгового и коронарного кровотока до окончания терапии, направленной на восполнение объема циркулирующей крови);
- проведение анестезии циклопропаном или галотаном (в связи с риском развития аритмий сердца);
- выраженная гипоксия и гиперкапния.

С осторожностью

Препарат применяют с осторожностью в следующих случаях:

- 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

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.

Поэтому перед принятием решения о начале инфузии норэпинефрина следует определить, превышает ли предполагаемая польза для матери потенциальный риск для плода.

Период грудного вскармливания

Препарат НОРЭПИНЕФРИН 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 или во время терапии необходима коррекция гиповолемии, гипоксии, ацидоза, гиперкапнии.

Режим дозирования

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

Введение препарата

Рекомендуемая начальная доза и скорость введения препарата НОРЭПИНЕФРИН – 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).

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 48 мл 5 % раствора декстрозы.

Для введения с помощью капельницы – к 20 мл концентрата добавляют 480 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

(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

а. Если требуется введение больш

ЫШИМ КОЛИЧЕСТВОМ ДЕКСТРОЗЫ И, ТА.

Масса тела пациента	Дозировка 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:

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

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

Артериальное давление

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

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.

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.

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.

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

Побочное действие

Частота нежелательных реакций была определена в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$), очень редко, включая отдельные сообщения ($< 1/10000$), частота неизвестна (по имеющимся данным частоту определить не представляется возможным).

Нежелательные реакции представлены в соответствии с системно-органной классификацией в порядке уменьшения значимости.

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

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

Нарушения со стороны нервной системы: частота неизвестна – головная боль, тремор, цефалгия.

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

Нарушения со стороны сердца: частота неизвестна – 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: частота неизвестна – 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: частота неизвестна – одышка, боли в области грудины и средостения, затруднение дыхания, дыхательная недостаточность.

Желудочно-кишечные нарушения: частота неизвестна – тошнота, рвота, анорексия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: частота неизвестна – задержка мочеиспускания.

Общие нарушения и реакции в месте введения: частота неизвестна – слабость, озноб (при быстром введении), раздражение в месте введения или развитие некроза (см. раздел «Особые указания»).

Описание отдельных нежелательных реакций

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

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

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

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

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.

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 средства, обладающие

альфа-адреноблокирующей активностью (**галопреридол, 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.

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

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 (ОЦК).

Перед введением разведенного раствора препарата **НОРЭПИНЕФРИН** 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.

Передозировка норэпинефрина может привести к развитию артериальной гипертензии. Поэтому необходимо контролировать артериальное давление каждые две 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 НОРЭПИНЕФРИН. Головная боль может быть симптомом артериальной гипертензии вследствие передозировки препарата.

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

Пожилые пациенты могут быть особенно чувствительны к воздействию норэпинефрина. Длительное введение любого мощного вазопрессора (включая норэпинефрин) может привести к уменьшению объема плазмы крови, которое должно 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, лактатацидозом и возможным ишемическим повреждением тканей.

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.

Риск экстравазации

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.

Лечение ишемии, вызванной вазоконстрикцией

При протекании норэпинефрина из сосуда или в случае инъекции мимо вены может произойти побледнение и в дальнейшем некроз тканей в результате сосудосуживающего действия лекарства на сосуды.

Вспомогательные вещества (содержание натрия, натрия метабисульфита)

Так как индивидуальная доза препарата рассчитывается отдельно для каждого конкретного случая, то содержание натрия должно быть рассчитано в зависимости от дозы, назначенной пациенту.

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.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами

При приеме норэпинефрина запрещается 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 или 8 мл в ампулы с точкой или кольцом излома нейтрального стекла марки НС-1, НС-3 или стекла с классом сопротивления гидролизу HGA1 (первый гидролитический).

По 5 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной (ПВХ), либо из пленки полиэтилентерефталатной (ПЭТФ).

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

По 5 или 10 ампул вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары с гофрированным вкладышем.

Упаковка для стационаров

По 4, 5 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкциями по применению в количестве, равном количеству контурных ячейковых упаковок, помещают в пачку из картона для потребительской тары.

По 50 или 100 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкциями по применению в количестве, равном количеству контурных ячейковых упаковок, помещают в коробку из картона гофрированного.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Наименование и адрес производителя

Российская Федерация

ООО «Эллара»

601122, Владимирская обл., Петушинский район, г. Покров, ул. Франца Штольверка, д. 20, стр. 2.

Владелец регистрационного удостоверения и организация, принимающая претензии потребителей:

Российская Федерация

ООО «Эллара»

601122, Владимирская обл., Петушинский район, г. Покров, ул. Франца Штольверка, д. 20

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

Адрес электронной почты: info@ellara.ru