

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

НОРАДРЕНАЛІНУ ТАРТРАТ АГЕТАН 2 МГ/МЛ (БЕЗ СУЛЬФІТІВ)

(NORADRENALINE TARTRATE AGUETTANT 2MG/ML (SULPHITE-FREE))

Склад:

діюча речовина: норадреналін;

1 мл концентрату містить 2 мг норадреналіну тартрату;

1 ампула (4 мл) містить 8 мг норадреналіну тартрату, що відповідає 4 мг норадреналіну основи;

1 ампула (8 мл) містить 16 мг норадреналіну тартрату, що відповідає 8 мг норадреналіну основи;

допоміжні речовини: натрію хлорид, натрію гідроксид або кислота хлористоводнева, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора безбарвна або злегка жовтувата рідина.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що впливають на серцево-судинну систему. Неглікозидні кардіотонічні засоби. Адренергічні та дофамінергічні засоби.

Код АТХ C01C A03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Норадреналін чинить дуже сильну дію на альфа-рецептори та більш помірний вплив на бета-1 рецептори. Норадреналін (норепінефрин) 1 мг/мл спричиняє генералізоване звуження кровоносних судин, за винятком коронарних судин, які він розширює опосередковано шляхом збільшення споживання кисню. У результаті цього відбувається збільшення сили (і при

відсутності загального гальмування) та частоти скорочення серцевого м'яза (міокарда). Периферичний опір судин збільшується, а діастолічний і систолічний тиск зростає.

Фармакокінетика.

Існує два стереоізомери норадреналіну, біологічно активний L-ізомер є одним зі стереоізомерів, який присутній у концентраті норадреналіну (норепінефрину) 1 мг/мл для приготування інфузійного розчину.

Абсорбція

- Підшкірна: слабка.
- Пероральна: норадреналін швидко інактивується у шлунково-кишковому тракті після перорального прийому.
- Після внутрішньовенного введення Норадреналін має період напіввиведення з плазми крові приблизно від 1 до 2 хвилин.

Розподіл

- Норадреналін швидко виводиться з плазми крові шляхом комбінації зворотного захоплення клітинами та метаболізму. Норадреналін повільно перетинає гематоенцефалічний бар'єр.

Біотрансформація

- Метилування катехін-О-метилтрансферазою.
- Дезамінування моноаміноксидазою (MAO).
- Кінцевими метаболітами обох є 4-гідрокси-3-метоксибензойна кислота.
- Проміжні продукти включають норметанефрин і 3,4-дигідроксибензойну кислоту.

Виведення з організму

- Норадреналін головним чином виводиться з організму у вигляді глюкуронідних або сульфатних кон'югатів метаболітів із сечею.

Клінічні характеристики.

Показання.

Норадреналін показаний для невідкладного (негайного) відновлення артеріального тиску у випадках гострої гіпотензії.

Протипоказання.

Використання концентрату норадреналіну 1 мг/мл для приготування інфузійного розчину протипоказано для пацієнтів із відомою підвищеною чутливістю (алергічною реакцією) на

норадреналін або на будь-які допоміжні речовини.

Артеріальна гіпотензія через недостатній об'єм крові (гіповолемія, зменшення об'єму циркулюючої крові).

Використання пресорних амінів під час циклопропанової або галотанової анестезії може спричинити тяжку аритмію серця. Через можливий підвищений ризик фібриляції шлуночків норепінефрин слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які отримують ці або будь-які інші сенсibiliзуючі препарати для серця або у яких спостерігається посилена гіпоксія (киснева недостатність) або гіперкапнія (підвищений вміст діоксиду вуглецю в крові або тканинах).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Небажані комбінації

Пароподібні галогенові анестетики: тяжка шлуночкова аритмія (підвищена збудженість серця).

Іміпрамінові антидепресанти: пароксизмальна артеріальна гіпертензія з можливою аритмією (інгібування проникнення симпатоміметиків у симпатичні волокна).

Серотонінергічні-адренергічні антидепресанти: пароксизмальна артеріальна гіпертензія з можливою аритмією (інгібування проникнення симпатоміметиків у симпатичні волокна).

Комбінації, що вимагають запобіжних заходів при використанні

Неселективні інгібітори MAO: посилення пресорної дії симпатоміметика, яка є зазвичай помірною. Слід застосовувати тільки під ретельним наглядом лікаря.

Селективні інгібітори MAO-A: шляхом екстраполяції з неселективних інгібіторів MAO – ризик посилення пресорної дії. Слід застосовувати тільки під ретельним наглядом лікаря.

Лінезолід: шляхом екстраполяції з неселективних інгібіторів MAO – ризик посилення пресорної дії. Слід використовувати тільки під ретельним наглядом лікаря.

Потрібно дотримуватися обережності при застосуванні норадреналіну з альфа- та бета-блокаторами, оскільки це може призвести в результаті до тяжкої артеріальної гіпертензії.

Слід дотримуватися обережності при застосуванні норадреналіну з такими лікарськими препаратами, оскільки вони можуть спричинити посилений вплив на серце: гормони щитовидної залози, серцеві глікозиди, антиаритмічні препарати.

Алкалоїди ріжків або окситоцин можуть посилювати вазопресорну та вазоконстрикторну (судинозвужувальну) дію.

Особливості застосування.

Попередження

Норадреналін слід використовувати тільки одночасно з відновленням відповідного об'єму циркулюючої крові.

При інфузійному введенні норадреналіну необхідно часто перевіряти артеріальний тиск і швидкість інфузії, щоб уникнути виникнення артеріальної гіпертензії.

Лікарські препарати, що вводяться парентерально, необхідно завжди візуально перевіряти; їх не можна використовувати, якщо помічено, що в них присутні частинки або вони мають інший колір.

Ризик екстравазації (витікання препарату з судини у навколишні тканини)

Місце введення препарату слід часто перевіряти на вільний рух препарату. Необхідно дотримуватися обережності, щоб уникнути екстравазації, яка може призвести до некрозу тканин, що оточують вену, яка використовується для ін'єкції. Через вазоконстрикцію стінки вени з підвищеною проникністю може спостерігатися витікання деякої кількості норадреналіну в тканини, що оточують вену, в яку вводиться препарат, спричиняючи при цьому побіління тканин, що не пов'язано з явною екстравазацією. Тому якщо виникає побіління, слід враховувати та брати до уваги зміни у місці введення препарату, щоб послабити (зменшити) вплив локальної вазоконстрикції.

Лікування наслідків екстравазації

Під час позасудинного витікання препарату або парентерального введення за межі вени можливе руйнування тканин у результаті судинозвужувальної дії лікарського засобу на кровеносні судини. У такому випадку місце введення препарату необхідно якомога швидше промити 10–15 мл фізіологічного розчину, що містить від 5 до 10 мг фентоламіну мезилату. Для цього необхідно зробити місцеву ін'єкцію, використовуючи шприц, оснащений тонкою голкою.

Запобіжні заходи при використанні

Необхідно дотримуватися обережності та чіткого показання у разі наявності у пацієнта значної дисфункції лівого шлуночка, пов'язаної з гострою гіпотензією. За таких обставин потрібна ретельна оцінка артеріального тиску пацієнта. Слід розпочати підтримуючу терапію одночасно з діагностичною оцінкою. Необхідно мати відповідні запаси норадреналіну для пацієнтів з кардіогенним шоком і стійкою артеріальною гіпотензією, зокрема для пацієнтів без підвищеного системного судинного опору. Слід розпочинати з дози 2–4 мкг/хв, яку потім підвищують у разі необхідності. Якщо системну перфузію або систолічний артеріальний тиск не вдається підтримувати на рівні > 90 мм рт. ст. дозою 15 мкг/хв, малоймовірно, що подальше підвищення буде ефективним.

Слід дотримуватися особливої обережності при лікуванні пацієнтів із тромбозом коронарних артерій, брижових судин або периферичних судин, тому що норадреналін може посилити ішемічну хворобу та розширити зону інфаркту міокарда. Подібної обережності слід дотримуватися при лікуванні пацієнтів з артеріальною гіпотензією після інфаркту міокарда та пацієнтів із вазоспастичною варіантною стенокардією.

При виникненні порушень серцевого ритму під час періоду лікування необхідно зменшити

дозу.

Рекомендується дотримуватися обережності при лікуванні пацієнтів із гіпертиреозом (підвищеною функцією щитовидної залози) або цукровим діабетом.

Пацієнти літнього віку можуть бути особливо чутливими до дії норадреналіну.

Цей лікарський препарат містить натрій.

Це слід враховувати пацієнтам, які знаходяться на контрольованій сольовій дієті.

1 мл концентрату для приготування інфузійного розчину містить 3,3 мг натрію, що еквівалентно 0,14 ммоль натрію.

1 ампула з 4 мл препарату містить 13,2 мг натрію, що еквівалентно 0,57 ммоль натрію.

1 ампула з 8 мл препарату містить 26,4 мг натрію, що еквівалентно 1,14 ммоль натрію.

Цей лікарський засіб містить 26,4 мг натрію на ампулу з 8 мл препарату, що еквівалентно 1,3 % рекомендованого ВООЗ максимального добового прийому 2 г натрію для дорослої людини.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Норадреналін може негативно впливати на плацентарний кровотік і спричинити брадикардію у плода. Він може також впливати на скорочення матки у вагітних і призвести до асфіксії плода на пізньому терміні вагітності.

Отже, слід ретельно зважити, чи передбачувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода.

Годування груддю

Немає інформації щодо використання норадреналіну у період годування груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Дані відсутні.

Спосіб застосування та дози.

Дози

Дорослі пацієнти

Початкова швидкість інфузії (внутрішньовенне введення):

початкова швидкість інфузії повинна становити від 10 мл/год до 20 мл/год (від 0,16 мл/хв до 0,33 мл/хв). Це еквівалентно від 0,8 мг/год до 1,6 мг/год норадреналіну тартрату (або від 0,4 мг/год до 0,8 мг/год норадреналіну основи).

Підбір дози

Одразу ж після початку інфузії норадреналіну слід підібрати дозу відповідно до пресорного ефекту, що спостерігається. Існує значне варіювання дози, необхідної для досягнення та підтримання нормального артеріального тиску у пацієнтів. Основна мета полягає в тому, щоб встановити низький нормальний систолічний артеріальний тиск (100–120 мм рт. ст.) або досягти відповідного середнього артеріального тиску (більше 65–80 мм рт. ст. – залежно від стану пацієнта).

Інфузійний розчин норадреналіну тартрату, 80 мг/л

Маса тіла пацієнта	Доза норадреналіну тартрату (мкг/кг/хв)	Доза норадреналіну тартрату (мг/год)	Швидкість інфузії (мл/год)
-			
60 кг	0,2	0,72	9
	0,5	1,8	22,5
	1	3,6	45
	2	7,2	90
70 кг	0,2	0,84	10,75
	0,5	2,1	26,25
	1	4,2	52,5
	2	8,4	105
80 кг	0,2	0,96	12
	0,5	2,4	30
	1	4,8	60
	2	9,6	120

Якщо використовуються інші розчини, слід ретельно виконати розрахунок дози перед тим, як розпочати лікування.

Тривалість лікування та моніторинг

Лікування норадреналіном необхідно продовжувати доти, доки показана підтримка вазоактивним лікарським препаратом. Пацієнт повинен перебувати під ретельним контролем і наглядом протягом усього періоду лікування норадреналіном.

Інфузію не можна припиняти раптово, її слід припиняти поступово, щоб уникнути різкого зниження артеріального тиску.

Пацієнти літнього віку

Пацієнти літнього віку можуть бути особливо чутливими до дії норадреналіну.

Метод застосування

Тільки для внутрішньовенного введення.

Норадреналін слід вводити, використовуючи для цього центральні венозні пристрої, щоб звести до мінімуму ризик екстравазації (витікання препарату з судини в навколишні тканини) та подальшого некрозу тканин.

Концентрат норадреналіну 1 мг/мл необхідно розвести перед внутрішньовенним введенням 5 % декстрозою або ізотонічним розчином декстрази. Його не слід змішувати з іншими лікарськими препаратами.

Кінцева концентрація інфузійного розчину повинна становити 80 мг/л норадреналіну тартрату, що еквівалентно 40 мг/л норадреналіну основи. Якщо використовуються інші розчини, слід ретельно виконати розрахунок дози перед тим, як розпочати лікування.

Інструкції щодо розведення

Додати 2 мл норадреналіну 1 мг/мл до 48 мл 5 % декстрази (або ізотонічного розчину декстрази) для введення шприцевим інфузійним насосом або додати 20 мл норадреналіну 1 мг/мл до 480 мл 5 % декстрази (або ізотонічного розчину декстрази) для введення через крапельницю.

В обох випадках кінцева концентрація інфузійного розчину становить 80 мг/л норадреналіну тартрату, що еквівалентно 40 мг/л норадреналіну основи. Якщо використовуються інші розчини, слід ретельно виконати розрахунок дози перед тим, як розпочати лікування.

Контроль артеріального тиску

Потрібно вимірювати артеріальний тиск кожні 2 хвилини на початку інфузії, поки не буде досягнуто бажаного артеріального тиску. Коли буде досягнутий бажаний артеріальний тиск, у разі необхідності продовжувати введення препарату артеріальний тиск слід вимірювати кожні 5 хвилин. Швидкість інфузії слід контролювати, а також ретельно спостерігати за станом пацієнта протягом усього періоду лікування норадреналіном (норепінефрином).

Діти.

Не рекомендовано.

Передозування.

У разі передозування можна спостерігати такі явища: вазоконстрикція шкіри, пролежні, судинна недостатність, артеріальна гіпертензія.

У разі небажаних реакцій, пов'язаних з надмірним дозуванням, рекомендується зменшити дозу, якщо це можливо.

Побічні реакції.

З боку судин: артеріальна гіпертензія та гіпоксія тканин; ішемічні ураження через сильну судинозвужувальну дію можуть призвести в результаті до похолодання та блідості кінцівок і обличчя, а також до гангрени кінцівок.

З боку серця: тахікардія, брадикардія (можливо, як рефлекторний результат підвищення артеріального тиску), аритмія, серцебиття, збільшене скорочення серцевого м'яза (міокарда) в результаті β -адренергічного впливу на серце (інотроп і хронотроп), гостра серцева недостатність, стресова кардіоміопатія.

З боку центральної нервової системи: тривожність (неспокій), порушення сну (безсоння), сплутаність (затьмарення) свідомості, головний біль, психотичний стан, слабкість, тремор, погіршення уваги та пильності, анорексія, нудота та блювання.

З боку сечовидільної системи: затримка сечовипускання.

З боку дихальної системи: дихальна недостатність або утруднене дихання, диспное (задишка).

Місцеві реакції: можливе подразнення та некроз у місці введення препарату.

З боку органів зору: гостра глаукома; дуже часто виникає у пацієнтів, які анатомічно схильні до закривання райдужно-рогівкового кута (кут передньої камери очного яблука).

При тривалому застосуванні вазопресорів (судинозвужувальних препаратів) для підтримання артеріального тиску у разі відсутності відновлення об'єму циркулюючої крові можуть виникнути такі симптоми:

- сильне звуження периферичних і вісцеральних судин;
- зниження ниркового кровотоку;
- зменшення сечовипускання;
- гіпоксія (киснева недостатність);
- збільшення рівнів лактату в сироватці крові.

У разі підвищеної чутливості (алергічної реакції) або передозування можуть з'являтися частіше такі симптоми: артеріальна гіпертензія, фотофобія, загрудинний біль, біль у гортані, блідість, посилене потовиділення та блювання.

Вазопресорний ефект (що виникає в результаті адренергічної дії на судини) може бути зменшений шляхом сумісного застосування α -блокатора (фентоламіну мезилату), тоді як застосування β -блокатора (пропранолол) може призвести до зниження стимулювального впливу препарату на серце та до збільшення пресорного впливу (через зменшене розширення артеріол), що відбувається в результаті β_1 -адренергічної стимуляції.

Тривале застосування будь-якого сильнодіючого вазопресора може призвести до зменшення

об'єму плазми, який необхідно постійно коригувати за допомогою відповідної водно-електролітної замісної терапії. Якщо не скоригувати об'єми плазми, артеріальна гіпотензія може знову виникнути, коли припиняється введення норадреналіну, або артеріальний тиск може підтримуватися з ризиком сильного звуження периферичних і вісцеральних судин зі зменшенням кровотоку.

Термін придатності. 2 роки.

Після розведення

Фізико-хімічна стабільність розведеного препарату (у 5 % розчині декстрози або ізотонічному розчині декстрози) була продемонстрована протягом 48 годин при 25 °С.

Однак, з мікробіологічної точки зору, розведений препарат слід застосовувати негайно. Якщо розчин не використовується негайно, за тривалість та умови зберігання несе відповідальність виключно користувач.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Інформацію про умови зберігання лікарського засобу після розведення див. у розділі «Термін придатності».

Несумісність.

Препарат не можна змішувати з іншими лікарськими препаратами, окрім 5 % декстрози або ізотонічного розчину декстрози, дивіться розділ «Спосіб застосування та дози».

Не використовувати відкриту ампулу повторно.

Цей препарат слід візуально перевірити перед введенням.

Слід використовувати тільки прозорий, безбарвний або злегка жовтуватого кольору розчин без частинок або осаду.

Розчин рожевого кольору або темнішого, ніж блідо-жовтий, або такий, що містить осад, не слід використовувати.

Будь-який невикористаний препарат або відходи матеріалів необхідно одразу ж утилізувати відповідно до діючих вимог місцевих органів влади.

Упаковка.

По 4 мл або 8 мл у ампулі; по 5 ампул у блістері; по 2 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Лабораторія Агетан, Франція/Laboratoire Aguettant, France.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

1, рю Александер Флемінг, Ліон, 69007, Франція/

1, rue Alexander Fleming, Lyon, 69007, France.