

1. LEGEMIDLETS NAVN

Noradrenalin Sintetica 1 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 2 mg noradrenalin tartrat tilsvarende 1 mg noradrenalin.

Hver ampulle som inneholder 1 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 2 mg noradrenalin tartrat tilsvarende 1 mg noradrenalin.

Hver ampulle som inneholder 4 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 8 mg noradrenalin tartrat tilsvarende 4 mg noradrenalin.

Hver ampulle som inneholder 5 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 10 mg noradrenalin tartrat tilsvarende 5 mg noradrenalin.

Hver ampulle som inneholder 10 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 20 mg noradrenalin tartrat tilsvarende 10 mg noradrenalin.

Ved anbefalt fortynning inneholder hver ml 80 mikrogram noradrenalin tartrat tilsvarende 40 mikrogram noradrenalin.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver ampulle som inneholder 1 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 0,14 mmol (eller 3,3 mg) natrium.

Hver ampulle som inneholder 4 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 0,57 mmol (eller 13,2 mg) natrium.

Hver ampulle som inneholder 5 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 0,72 mmol (eller 16,5 mg) natrium.

Hver ampulle som inneholder 10 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 1,44 mmol (eller 33 mg) natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat).

En klar, fargeløs væske.

pH 3,0–4,5.

Osmolaritet: 275–305 mosmol/kg

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Indisert til voksne til bruk som akutt tiltak for gjenoppretting av blodtrykk ved akutt hypotensjon.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Administreringsvei:

Til intravenøs bruk.

Dosering:

Voksne

Innledende infusjonshastighet:

Ved anbefalt fortynning i pkt. 6.6 (konsentrasjonen av den klargjorte infusjonen er 40 mg/liter noradrenalin (80 mg/liter noradrenalartrat)) bør den innledende infusjonshastigheten, ved en kroppsvekt på 70 kg, være mellom 10 ml/time og 20 ml/time (0,16 til 0,33 ml/min). Dette tilsvarer 0,4 mg/time til 0,8 mg/time noradrenalin (0,8 mg/time til 1,6 mg/time noradrenalartrat). Noen klinikere kan ønske å starte ved en lavere innledende infusjonshastighet på 5 ml/time (0,08 ml/min), tilsvarende 0,2 mg/time noradrenalin (0,4 mg/time noradrenalartrat).

Titring av dose:

Når en infusjon av noradrenalin har blitt etablert, bør dosen titreres i trinn på 0,05–0,1 µg/kg/min noradrenalin basert på den observerte pressoreffekten. Det er store individuelle variasjoner i dosen som kreves for å oppnå og vedlikeholde normotensjon. Målet bør være å etablere et lavt, normalt systolisk blodtrykk (100–120 mm Hg) eller oppnå et tilstrekkelig gjennomsnittlig arterielt blodtrykk (mer enn 65–80 mm Hg – avhengig av pasientens tilstand).

Noradrenalin infusjonsløsning			
40 mg/liter (40 µg/ml) noradrenalin			
Pasientens vekt	Dosering (µg/kg/min) noradrenalin	Dosering (mg/time) noradrenalin	Infusjonshastighet (ml/time)
50 kg	0,05	0,15	3,75
	0,1	0,3	7,5
	0,25	0,75	18,75
	0,5	1,5	37,5
	1	3	75
60 kg	0,05	0,18	4,5
	0,1	0,36	9
	0,25	0,9	22,5
	0,5	1,8	45
	1	3,6	90
70 kg	0,05	0,21	5,25
	0,1	0,42	10,5
	0,25	1,05	26,25
	0,5	2,1	52,5
	1	4,2	105
80 kg	0,05	0,24	6
	0,1	0,48	12
	0,25	1,2	30
	0,5	2,4	60
	1	4,8	120
90 kg	0,05	0,27	6,75
	0,1	0,54	13,5
	0,25	1,35	33,75
	0,5	2,7	67,5
	1	5,4	135

Noen klinikere kan foretrekke å fortynne til andre konsentrasjoner. Dersom andre fortynninger enn 40 mg/l brukes, må beregningen av infusjonshastigheten kontrolleres nøye for behandlingen påbegynnes.

Pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon:

Det finnes ingen erfaring fra behandling av pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

Eldre pasienter:

Som for voksne, men se pkt. 4.4.

Pediatrisk populasjon:

Noradrenalin Sintetica er kun indisert til voksne.

Sikkerhet og effekt av Noradrenalin Sintetica hos barn og ungdom har ikke blitt fastslått.

Varighet av behandling og overvåking:

Noradrenalin Sintetica bør fortsettes så lenge vasoaktiv legemiddelstøtte er indisert. Pasienten bør overvåkes nøye så lenge behandlingen varer. Blodtrykket bør overvåkes nøye så lenge behandlingen varer.

Avslutning av behandlingen:

Infusjon av Noradrenalin Sintetica bør gradvis reduseres siden brå avslutning kan føre til akutt hypotensjon.

Administrasjonsmåte:

Noradrenaline infusjonsvæske, oppløsning infunderes som en fortynnet oppløsning intravenøst. For å unngå iskemisk nekrose (hud, ekstremiteter) plasseres en kanyler i en tilstrekkelig stor vene, eller det skal brukes en sentral venøs tilgang til infusjonen.

Infusjonen bør skje i en kontrollert hastighet ved hjelp av enten en sprøytepumpe eller en infusjonspumpe eller en dråpeteller.

For instruksjoner om fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Hypotensjon på grunn av blodvolummangel (hypovolemi).
- Bruken av pressoraminer under syklopropan- eller halotananestesi er kontraindisert fordi dette kan forårsake alvorlige kardiale arytmier, herunder ventrikkelflimmer.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Noradrenalin Sintetica må bare administreres av helsepersonell som er kjent med bruk av dette legemiddelet.

Advarsler

- Noradrenalin er kontraindisert hos hypotensive pasienter på grunn av hypovolemi, men kan fortsatt vurderes som et kortsiktig akutt tiltak for å støtte blodtilførsel til koronar- og cerebralarterier til generell blod- eller væskeinfusjon kan initieres.
- Noradrenalin må bare brukes i forbindelse med egnet blodvolumbytte.
- Når noradrenalin injiseres, må blodtrykket og strømningshastigheten kontrolleres ofte for å unngå hypertensjon.
- Produktene administrert ved injeksjon må alltid inspiseres visuelt og kan ikke brukes hvis det oppdages forekomst av partikler eller en endring i farge.
- Risiko for ekstravasasjon:
Infusjonsstedet bør kontrolleres ofte for fri gjennomstrømning. Vær forsiktig for å unngå ekstravasasjon som kan forårsake en nekrose av vevet rundt venen som brukes til injeksjon. På grunn av vasokonstriksjon av veneveggen med økt permeabilitet kan det forekomme noe lekkasje av noradrenalin i vevet rundt den infunderte venen, noe som forårsaker en bleking av vevet som ikke skyldes en åpenbar ekstravasasjon. Dersom bleking forekommer, bør infusjonsstedet derfor endres slik at effektene av lokal vasokonstriksjon avtar.

Behandling av iskemi på grunn av ekstravasasjon:

Under en ekstravaskulær lekkasje av produktet eller en injeksjon ved siden av venen kan det vises en vevsdestruksjon som skyldes legemiddelets vasokonstriktoreffekt på blodkarene. Injeksjonssonen må deretter irrigeres så raskt som mulig med 10 til 15 ml fysiologisk

saltløsning som inneholder 5 til 10 mg fentolaminmesilat. For dette formålet er det nødvendig å bruke en sprøyte utstyrt med en tynn nål og injisere lokalt.

Forsiktighetsregler

Utvis forsiktighet og følg den strenge indikasjonen ved:

- Alvorlig dysfunksjon i venstre ventrikel knyttet til akutt hypotensjon. Støttebehandling bør startes samtidig med diagnostisk evaluering. Noradrenalin bør forbeholdes pasienter med kardiogent sjokk og refraktær hypotensjon, særlig pasienter uten forhøyet systemisk vaskulær resistens.
- Vær særlig forsiktig hos pasienter med koronar, mesenterisk eller perifer vaskulær trombose fordi noradrenalin kan øke iskemien og utvide infarktområdet. Vær tilsvarende forsiktig hos pasienter med hypotensjon etter myokardinfarkt og hos pasienter med Prinzmetal-angina.
- Forekomst av hjerterytmeforstyrrelser under behandlingen må føre til en reduksjon i doseringen.
- Vær forsiktig hos pasienter med hypertyreoidisme eller diabetes mellitus.
- Eldre pasienter kan være spesielt sensitive overfor effektene av noradrenalin.

Perfusjon av noradrenalin må utføres med kontinuerlig overvåking av blodtrykk og hjerterefrekvens. Forlenget administrasjon av en potent vasopressor kan føre til plasmavolumdepleksjon, noe som bør korrigeres kontinuerlig med egnet behandling av væske- og elektrolytterstatning. Hvis plasmavolumer ikke korrigeres, kan hypotensjon vende tilbake når infusjonen avsluttes, eller blodtrykk kan opprettholdes med risiko for alvorlig perifer og visceral vasokonstriksjon (f.eks. redusert nyreperfusjon) med redusert blodgjennomstrømning og vevsperfusjon med etterfølgende vevshypoksi og laktatacidose og mulig iskemisk skade.

Vasopressoreffekten (som skyldes den adrenerge effekten i karene) kan reduseres ved samtidig administrasjon av et alfa-blokkerende middel, mens administrasjon av et beta-blokkerende middel kan føre til en reduksjon av den stimulerende effekten av produktet på hjertet og en økning av den hypertensive effekten (gjennom reduksjon av arteriell dilatasjon) på grunn av beta-1-adrenerg stimulering.

Dersom det er nødvendig å administrere noradrenalin samtidig med totalt blod eller plasma, må sistnevnte administreres i et separat drypp.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 1 ml, 4 ml og 5 ml ampulle, og er så godt som «natriumfritt».

Dette legemidlet inneholder 33 mg natrium per 10 ml ampulle. Dette tilsvarer 1,7 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ikke-anbefalte kombinasjoner

- Volatile halogenerte anestesimidler: alvorlig ventrikkelarytmi (økning i kardial eksitabilitet).
- Imipramin-antidepressiva: paroksysmal hypertensjon med mulighet for arytmi (sympatomimetika hemmes adgang i sympatiske fibre).
- Serotonerg-adrenerge antidepressiva: paroksysmal hypertensjon med mulighet for arytmi (sympatomimetika hemmes adgang i sympatiske fibre).

Kombinasjoner som krever forsiktighetsregler ved bruk

- Ikke-selektive MAO-hemmere: økning i pressoreffekten av sympatomimetika som vanligvis er moderat. Skal bare brukes under omhyggelig medisinsk tilsyn.
- Selektive MAO-A-hemmere: ved ekstrapolering fra ikke-selektive MAO-hemmere, risiko for økning i pressoreffekten. Skal bare brukes under omhyggelig medisinsk tilsyn.
- Linezolid: ved ekstrapolering fra ikke-selektive MAO-hemmere, risiko for økning i pressoreffekten. Skal bare brukes under omhyggelig medisinsk tilsyn.

Vær forsiktig når du bruker noradrenalin sammen med betablokkere ettersom det kan resultere i alvorlig hypertensjon.

Vær forsiktig når du bruker noradrenalin sammen med følgende legemidler ettersom de kan forårsake økte kardiale effekter: skjoldbruskkjertelhormoner, kardiale glykosider, antiarytmika.

Ergot-alkaloider eller oksytocin kan forsterke vasopressor- og vasokonstriktoreffektene.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av noradrenalin hos gravide kvinner. Studier på dyr er utilstrekkelige med hensyn på reproduksjonstoksisitet.

Noradrenalin Sintetica kan svekke placentaperfusjon og indusere føtal bradykardi. Det kan også gi en kontraktileffekt på den gravide livmoren og føre til føtal asfyksi sent i graviditeten. Disse mulige risikoene for fosteret bør derfor veies mot den potensielle fordelen for moren.

Amming

Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om utskillelse av noradrenalin/metabolitter i morsmelk hos mennesker.

En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Noradrenalin Sintetica skal avsluttes/avstås fra.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

Frekvensen av bivirkningene kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data.

Organklasser	Bivirkning
Psykiatriske lidelser	Angst, insomni, forvirring, svakhet, psykotisk tilstand.
Nevrologiske sykdommer	Hodepine, tremor
Øyesykdommer	Akutt glaukom (svært hyppig hos pasienter som er anatomisk predisponerte for lukking av kammervinkelen).
Hjertesykdommer	Takykardi, bradykardi (sannsynligvis som et refleksresultat av stigende blodtrykk), arytmier, palpitasjoner, økte sammentrekninger av hjertemuskelen som skyldes den beta-adrenerge effekten på hjertet (inotrop og kronotrop), akutt kardial insuffisiens, stresskardiomyopati.
Karsykdommer	Arteriell hypertensjon og vevshypoksi, iskemisk skade på grunn av sterk vasokonstriktoreffekt kan føre til kalde og bleke ekstremiteter og ansikt.
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Respiratorisk insuffisiens eller vanskelighet, dyspné
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme, oppkast.
Sykdommer i nyre og urinveier	Urinretensjon.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Mulighet for irritasjon og nekrose på injeksjonsstedet.
---	---

Den kontinuerlige administrasjonen av vasopressor for å opprettholde blodtrykk i fravær av blodvolumerstatning kan forårsake følgende symptomer:

- alvorlig perifer og visceral vasokonstriksjon
- redusert blodstrøm i nyrene
- redusert urinproduksjon
- hypoksi
- økte laktatserumnivåer.

Ved hypersensitivitet eller overdosering kan følgende effekter forekomme oftere: hypertensjon, fotofobi, retrosternale smerter, faryngale smerter, blekhet, intens svetting og oppkast

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Overdosering kan føre til alvorlig hypertensjon, refleksbradykardi, markert økning i perifer resistens og redusert minuttvolum. Disse kan være ledsaget av kraftig hodepine, fotofobi, retrosternale smerter, blekhet, intens svetting og oppkast. Ved overdosering skal behandlingen avbrytes og egnet korrigerende behandling startes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Hjerteterapi, Adrenerge og dopaminerge midler, ATC-kode: C01CA03

Virkningsmekanisme

De vaskulære effektene i de normalt klinisk benyttede dosene skyldes samtidig stimulering av alfa- og betaadrenerge reseptorer i hjerte- og karsystemet. Effekten er hovedsakelig på alfareseptorene, unntatt i hjertet.

Farmakodynamiske effekter

Dette fører til en økning i styrken (og i fravær av hemming av vagus, i hastigheten) av myokardial sammentrekning. Perifer resistens øker, og diastolisk og systolisk trykk stiger.

Klinisk effekt og sikkerhet

Økningen i blodtrykk kan forårsake en refleksreduksjon i hjerterefrekvens. Vasokonstriksjon kan føre til redusert blodstrøm i nyrer, lever, hud og glatt muskulatur. Lokal vasokonstriksjon kan forårsake hemostase og/eller nekrose. Effekten på blodtrykk forsvinner 1–2 minutter etter at infusjonen er stoppet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Det finnes to stereoisomerer av noradrenalin, og den biologisk aktive L-isomeren er den ene som er til stede i noradrenalin 1 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning.

Absorpsjon:

- Subkutant: dårlig
- Oralt: Noradrenalin inaktiveres hurtig i mage-tarm-kanalen etter oral administrasjon
- Etter intravenøs administrasjon har noradrenalin en halveringstid i plasma på ca. 1 til 2 minutter.

Distribusjon:

- Noradrenalin fjernes hurtig fra plasma ved en kombinasjon av cellulært gjenopptak og metabolisme. Det krysser ikke uten videre blod-hjerne-barrieren.

Biotransformasjon:

- Metylering ved katekol-o-metyltransferase
- Deaminering ved monoaminoksidase (MAO)
- Ultimate metabolitter fra begge er 4-hydrokxy-3-metoksimandelsyre
- Mellomliggende metabolitter inkluderer normetanefrin og 3,4-dihydroksymandelsyre.

Eliminasjon:

Noradrenalin elimineres hovedsakelig som glukuronid- eller sulfatkonjugater av metabolittene i urinen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

De fleste av bivirkningene som kan tilskrives sympatomimetika, skyldes unødig stimulering av det sympatiske nervesystemet via de forskjellige adrenerge reseptorene.

Noradrenalin kan svekke placentaperfusjon og indusere føtal bradykardi. Det kan også gi en kontraktileffekt på livmoren og føre til føtal asfyksi sent i svangerskapet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Natriumklorid
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

Infusjonsløsninger som inneholder noradrenalartratat, har vært rapportert som uforlikelige med følgende substanser: alkalier og oksidanter, barbiturater, klorfeniramin, klortiazid, nitrofurantoin, novobiocin, fenytoin, natriumbikarbonat, natriumjodid, streptomycin.

For forlikelighet med infusjonsposer se pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Etter fortynning:

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er påvist i 24 timer ved 25 °C ved fortynning til 4 mg/liter og 40 mg/liter noradrenalin i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning eller glukose 5 % oppløsning eller natriumklorid 9 mg/ml med glukose 5 % oppløsning. Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet imidlertid brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstid og oppbevaringsforhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Skal ikke fryses.

Oppbevar ampullen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Noradrenalin Sintetica 1 mg / 1 ml

Type I klart fargeløst glass 2 ml ampuller med ettpunktsbrekk.

Eske à 10 ampuller som inneholder 1 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Noradrenalin Sintetica 4 mg / 4 ml

Type I klart fargeløst glass 5 ml ampuller med ettpunktsbrekk.

Eske à 10 ampuller som inneholder 4 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Noradrenalin Sintetica 5 mg / 5 ml

Type I klart fargeløst glass 5 ml ampuller med ettpunktsbrekk.

Eske à 10 ampuller som inneholder 5 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Noradrenalin Sintetica 10 mg / 10 ml

Type I klart fargeløst glass 10 ml ampuller med ettpunktsbrekk.

Eske à 10 ampuller som inneholder 10 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Ikke alle pakninger vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Fortynningsanvisning:

Fortynn før bruk med glukose 5 % oppløsning eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller natriumklorid 9 mg/ml med glukose 5 % oppløsning.

Tilsett enten 2 ml konsentrat i 48 ml glukose 5 % oppløsning (eller natriumklorid 9 mg/ml eller natriumklorid 9 mg/ml med glukose 5 % oppløsning) for administrasjon med sprøtepumpe, eller tilsett 20 ml konsentrat i 480 ml glukose 5 % oppløsning (eller natriumklorid 9 mg/ml eller natriumklorid 9 mg/ml med glukose 5 % oppløsning) for administrasjon med dråpeteller. I begge tilfeller er infusjonsoppløsningens sluttkonsentrasjon 40 mg/liter noradrenalin (tilsvarende 80 mg/liter noradrenaltartrat). Andre fortynninger enn 40 mg/liter noradrenalin kan også brukes (se pkt. 4.2). Dersom andre fortynninger enn 40 mg/liter noradrenalin brukes, må beregningen av infusjonshastigheten kontrolleres nøye for behandlingen påbegynnes.

Legemidlet er forlikelig med PVC-infusjonsposer.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sintetica GmbH
Albersloher Weg 11
48155 Münster
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

MT-nr. 18-12082

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. mai 2019

Dato for siste fornyelse: 17.03.2021

10. OPPDATERINGSDATO

05.12.2024