

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Noradrenalin hameln 0,2 mg/ml infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml infuusionestettä sisältää 0,4 mg noradrenaliinitartraattia vastaten 0,2 mg noradrenaliinia.
Yksi 50 ml:n pullo sisältää 20 mg noradrenaliinitartraattia vastaten 10 mg noradrenaliinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

1 ml liuosta sisältää 3,55 mg natriumia.

Yksi 50 ml:n pullo sisältää 177,50 mg natriumia. Katso kohta 4.4.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos

Kirkas, väritön tai lähes väritön liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia.

pH 3,2–4,2

Osmolaliteetti 270–310 mOsmol/kg

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tarkoitettu käytettäväksi aikuisille hätätoimenpiteenä verenpaineen kohottamiseen akuutin hypotension yhteydessä.

4.2 Annostus ja antotapa

Noradrenalin hameln -valmistetta on käytettävä sellaisen sopivan ruiskupumpun kanssa, joka pystyy annostelemaan tarkasti ja johdonmukaisesti määritellyn vähimmäistilavuuden tiukasti valvotulla infuusionopeudella annosteluohjeiden mukaisesti.

Potilasta on seurattava huolellisesti koko noradrenaliinihoidon ajan. Potilaan verenpainetta on seurattava huolellisesti ja sitä on mieluiten valvottava valtimoverenpaineen seurantamenetelmällä.

Annostus

Aikuisia

Kaikki annossuositukset annetaan noradrenaliinimäksen yksikköinä.

Verenpaineen stabilointi saavutetaan parhaiten laskimonsisäisellä infuusiolla, esimerkiksi ruiskuinfuusiopumpulla toteutettuna. Potilaan nykyisestä verenkierron tilanteesta riippuen ruiskuinfuusiopumpuun asetetaan antonopeudeksi 0,3 ml/h (vastaten 1 mikrogramma/ minuutti) – 6 ml/h (vastaten 20 mikrogrammaa/ minuutti). Annostus riippuu potilaan nykyisestä hemodynaamisesta tilanteesta ja on yleensä 1–20 mikrogrammaa/ minuutti aikuiselle potilaalle, mikä

vastaa annostusta 0,014–0,28 mikrogrammaa kehon painokiloa kohti minuutissa. Suuremmat annokset voivat olla tarpeen kliinisestä tilanteesta riippuen.

Veren tilavuusvaje (hypovolemia) ja asidoosi vähentävät noradrenaliinin tehoa, ja nämä tilat on kompensoitava mahdollisimman varhaisessa vaiheessa.

Hoidon kesto:

Noradrenaliinin antamista tulee jatkaa niin kauan kuin vasoaktiivinen lääkehoito on aiheellista.

Hoidon lopettaminen:

Noradrenaliiniannosta tulee pienentää vähitellen, koska äkillinen hoidon lopettaminen voi johtaa akuuttiin hypotensioon.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden kohdalla. Tietoja ei ole saatavilla.

Vanhukset

Noradrenaliinin ilmaantumisenopeus ja sen pitoisuus plasmassa suurenevat vanhuksilla. Näin ollen vanhuspotilaat voivat olla erityisen herkkiä noradrenaliinin vaikutuksille.

Pediatriset potilaat

Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Vain suonensisäiseen käyttöön.

Noradrenalin hameln -valmistetta ei saa laimentaa ennen käyttöä; se toimitetaan käyttövalmiina. Noradrenalin hameln -valmisteen tahaton laimennus voi johtaa potilailla aliannostukseen ja jatkuvaan hengenvaaralliseen hypotensioon.

Noradrenalin hameln -valmiste tulee antaa infuusiona laskimoon keskuslaskimokatetrin kautta tai riittävän suureen laskimoon asetetun kanyylin kautta ekstravasatiotriskin ja sitä seuraavan kudoksen nekroosin riskin minimoimiseksi.

Manuaalisesti annettua bolusta infuusion aloittamisen yhteydessä ei suositella.

Ruiskun asettamisessa on noudatettava varovaisuutta, jotta hemodynamiikka säilyy vakaana. Suositellaan jatkuvaa annostelua kaksoispumppujärjestelmän ja kuollutta tilavuutta vähentävän laajennussarjan kautta.

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa. Ks. lisätietoja yhteensopimattomuuksista kohdassa 6.2.

4.3 Vasta-aiheet

Noradrenaliinia ei saa käyttää, jos potilaalla on:

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 luetelluille apuaineille
- hypertensio
- kilpirauhasen liikatoiminta
- feokromosytooma
- kapeakulmaglaukooma
- prostatan adenooma, johon liittyy jäännösvirtsan muodostuminen
- paroksysmaalinen takykardia

- suuritaajuuksinen absoluuttinen rytmihäiriö
- vaikea munuaisten toimintahäiriö
- sepelvaltimotauti ja sydänlihassairaus
- skleroottisia verisuonten muutoksia
- Cor pulmonale eli keuhkosydänsairaus.

Noradrenaliinia ei saa antaa valtimonsisäisesti.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Noradrenalinin hameln on tarkoitettu annettavaksi infuusiona keskuslaskimokatetrilla tai kanyylillä, joka on sijoitettu riittävän suureen laskimoon. Liuoksen ekstravasaatio voi aiheuttaa paikallista kudoksen nekroosia. Infuusiokohta on tarkistettava usein. Jos ekstravasaatiota esiintyy, infuusio on lopetettava välittömästi ja ekstravasaatioalueelle on viipymättä annettava fentolamiinia, on seurattava huolellisesti tilanteen paranemista ja lisähoidon tarve on arvioitava uudelleen, jotta iskeeminen vaikutus voidaan peruuttaa (katso kohta 4.9).

Jos plasmatilavuus ei ole tasapainossa, voi esiintyä vaikeaa viskeraalista ja perifeeristä vasokonstriktiota, joka voi heikentää verenkiertoa (esim. munuaisten verenkierron väheneminen) ja johtaa kudonvaurioihin ja laktaattiasidoosiin. Siksi nestetasapaino on toteutettava ennen noradrenaliinin antamista.

Varovaisuutta on noudatettava epätasapainoisen diabeettisen metabolian, hyperkalsemian ja hypokalsemian tapauksissa.

Potilailla, joilla on synnynnäisiä sydänvikoja, joihin liittyy vasen-oikea-suunnan suuntti, kuten persistova sydämen reikä (foramen ovale), eteisväliseinän- tai kammioväliseinän aukko, noradrenaliini voi lisätä keuhoverenkierron vastusta, joka johtaa oikea-vasen-suunnan suunttiin (suuntin kääntyminen eli Eisenmengerin reaktio).

Noradrenaliinin käyttö voi johtaa positiivisiin tuloksiin dopingtesteissä. Lisäksi noradrenaliinin käyttö dopingaineena voi olla terveydelle vaarallista.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää 177,50 mg natriumia per 50 ml:n injektio-pullo, joka vastaa 8,9 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa ja muut yhteisvaikutukset

Anestesiassa, joka toteutetaan halotaanilla, enfluraanilla, isofluraanilla tai muulla hengitettävällä anesteetilla, noradrenaliinin samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta sydämen rytmihäiriöriskin vuoksi. Samoin on odotettavissa lisääntynyttä herkkyyttä sydämen rytmihäiriöille, kun annetaan valmisteita, jotka voivat herkistää sydäntä rytmihäiriöille, esimerkiksi digitaalis-valmisteet ja valmisteet, jotka voivat johtaa hypokalemiaan, kuten esimerkiksi diureetit.

Noradrenaliinin vaikutus voi tehostua tai verenpainetta nostava vaikutus voi kasvaa, jos seuraavia aineita annetaan samanaikaisesti: tri- ja tetrasykliset masennuslääkkeet, parasymptolyytit (esimerkiksi atropiini), tietyt antihistamiinit (esimerkiksi difenhydramiini, klorfenamiini), guanetidiini, reserpiini, metyyliidopa, levotyroksiini, karbatsokromi, ornipressiini, alkoholi, monoamiinioksidiaasin estäjät (esimerkiksi moklobemidi tai feneltsiini) ja katekoli-O-metyylitransferaasi (COMT), teofylliini ja sen johdannaiset suurina annoksina, linetsolidi ja metyleenisininen.

Paikallisanestesia-aineiden samanaikainen antaminen voi johtaa molemminpuoliseen vaikutuksen tehostumiseen.

Beetasalpaajien tai fenotiatsiinien samanaikainen antaminen voi johtaa noradrenaliinin verenpainetta nostavan vaikutuksen vähenemiseen tai heikkenemiseen. Kun samanaikaisesti käytetään α -reseptorin salpaajia (esimerkiksi fenoksisibentsamiinia), noradrenaliinin vaikutus voi jopa muuttua käänteiseksi (eli verenpainetta alentavaksi).

Noradrenaliini vähentää diabeteslääkkeiden verensokeritasoa alentavaa vaikutusta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Noradrenaliinin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole tietoja tai tietoja on vain vähän. Eläinkokeet ovat riittämättömiä lisääntymistoksisuuden suhteen.

Noradrenaliini voi heikentää istukan perfuusiota ja aiheuttaa sikiölle bradykardiaa. Se voi myös vaikuttaa supistavasti raskaana olevan kohtuun ja johtaa sikiön hapenpuutetilaan raskauden loppuvaiheessa. Näitä sikiölle mahdollisesti aiheuttavia riskejä on siksi punnittava äidin mahdollisesti saamiin hyötyihin nähden.

Noradrenalin hameln -valmistetta ei suositella raskauden aikana, ellei naisen kliininen tila edellytä noradrenaliinihoitoa.

Imetys

Noradrenaliinin käytöstä imetyksen aikana ei ole tietoja. Noradrenaliini ei kuitenkaan imeydy suun kautta, joten noradrenaliinille altistumisen rintamaidon kautta ei odoteta vaikuttavan haitallisesti imevään lapseen. Noradrenalin hameln-valmistetta voidaan käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Tietoja ei ole saatavilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ei merkityksellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Mahdolliset haittavaikutukset aiheutuvat noradrenaliinin pääasiallisesta vaikutuksesta ja aiheutuvat yleensä liian suuresta annoksesta tai liian nopeasta laskimonsisäisestä antamisesta. Alla lueteltujen haittavaikutusten esiintymistiheyttä ei voida arvioida käytettävissä olevien tietojen perusteella.

Elinjärjestelmän luokka	Esiintyvyys	Haittavaikutus
Aineenvaihdunta- ja ravitsemus	Tuntematon	Hyperglykemia, metabolinen asidoosi
Hermosto	Tuntematon	Päänsärky, epävarmuuden ja ahdistuksen tunteet, vapina, levottomuus, sekavuustilat ja psykoosi.
Sydän	Tuntematon	Sydämentykytykset, angina pectoris -oireet, sydänlihaksen iskemia, sydänlihaskvauriot, akuutti sydämen vajaatoiminta, rasisusperäinen kardiomyopatia. Liian suuri annostus tai liian nopea laskimonsisäinen antaminen voi johtaa verenpaineen jyrkkään nousuun, refleksiperäiseen bradykardiaan ja sydämen rytmihäiriöihin sekä äärimmäisissä tapauksissa kammiovärinä.

Verisuonisto	Tuntematon	Perifeerinen iskemia, joka voi johtaa raajojen kuolioon. Monien alueiden vasokonstriktio, erityisesti ihossa, limakalvoissa ja munuaisissa; kylmän tunne raajoissa. Verenpaineen nousu, mahdollisesti liiallinen nousu ja siihen liittyvä aivoverenvuotojen riski.
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Tuntematon	Hengenahdistus sekä keuhkopöhö, jos verenpaine nousee liian suureksi.
Ruoansulatuselimistö	Tuntematon	Hypersalivaatio, pahoinvointi, oksentelu
Iho ja ihonalaiskudos	Tuntematon	Kalpeus, hikoilu
Munuaiset ja virtsatiet	Tuntematon	Vähävirtaisuus (oliguria), virtsaumpi (anuria), virtsaamisvaikeudet
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Tuntematon	Iskeeminen nekroosi antoalueella (esimerkiksi iholla), erityisesti para- tai perivasaalisenannon yhteydessä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Myrkytyksen oireet

Yliannostusmyrkytyksissä seuraavat oireet aiheutuvat yleisestä vasokonstriktiosta:

Systeemiset

Verenpaineen nousu: iho on kalpea tai kalpeanharmaa, kylmä ja heikosti perfusoitu; refleksipohjainen bradykardia parasympaattisen vastasääntelyn vuoksi; sydämen rytmihäiriöt, äärimmäisissä tapauksissa edeten jopa kammiovärinästä asti; verenkierron keskittyminen, hengenahdistus, huimaus, pyörtäminen, hengityshalvaus, keuhkopöhö.

Sydänlihaskroosi: merkkejä toimintavajauksesta ja mahdollisesti rytmihäiriöistä.

Mikäli suolistossa on valtimotulehdus (arteriitti): ruoansulatuskanavan oireet.

Paikalliset

Aluksi valkoisiksi värjäytyneet ihoalueet infuusiosuonen alueella. Tila voi myöhemmin johtaa laajaan ja syvään ihon nekroosiin.

Myrkytystilan hoito

Valmisteiden yliannostustapauksissa hoito on lopetettava ja, asianmukainen korjaava hoito on aloitettava.

Jos esiintyy verisuonten ulkopuolisia kudosaivourioita, infuusio on lopetettava välittömästi. Vaurioitunut alue tulee hoitaa vasodilaatiolla (katso kohta 4.4).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sydän ja verisuonisairauksien lääkkeet: adrenergiset ja dopaminergiset lääkkeaineet, ATC-koodi: C01CA03

Vaikutusmekanismi

Tavanomaisilla kliinisesti käytetyillä annoksilla saavutettava vaikutus sydämeen ja verisuoniin on seurausta samanaikaisesta beeta-1-adrenergisten reseptorien stimulaatiosta sydämessä ja alfa-reseptorien stimulaatiosta verisuonistossa. Sydäntä lukuun ottamatta vaikutus kohdistuu lähinnä alfareseptoreihin.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Noradrenaliini (norepinefriini) on fysiologinen hormoni, jota erittyy sympaattisesta hermostosta, keskushermostosta ja lisämunuaisytimen kromaffinisoluista.

Noradrenaliinin fysiologiset toiminnot ovat vain osittain samat kuin adrenaliinilla: noradrenaliinilla on verrattain suuri vaikutus alfa- ja beeta-1-reseptoreihin, mutta vain heikko vaikutus beeta-2-reseptoreihin. Sen huomattavin ominaisuus on vasokonstriktion (alfa-mimeettisen vaikutuksen) käynnistäminen – toisin kuin adrenaliinilla, joka vaikuttaa myös luuston lihasten verisuoniin. Tämä johtaa ääreisvastuksen kasvuun ja verenpaineen selvään nousuun.

Noradrenaliinin vaikutus sydämen beeta-1-reseptoreihin on verrattavissa adrenaliinin vaikutukseen, mutta tämän vaikutuksen peittää enimmäkseen verenpaineen nousu, joka käynnistää parasympaattisen bradykardian baroreseptorien kautta. Takykardiaa ja rytmihäiriöitä tulee kuitenkin myös odottaa noradrenaliinin antamisen jälkeen.

Noradrenaliinin aiheuttaman verenpaineen nousun seurauksena verenkierto usein tehostuu alueilla, joilla on automaattinen sääntely, kuten keskushermostossa ja sepelvaltimoissa. Munuaisperfuusio sen sijaan heikkenee.

Noradrenaliinin vaikutus beeta-2-reseptoreihin, esimerkiksi rintalihaksiin, on pieni. Noradrenaliinin vaikutus hiilihydraattien ja rasvan metaboliaan ilmenee vain suuremmalla farmakologisella annosalueella toisin kuin adrenaliinilla.

Suurin osa sympatomimeeteistä aiheutuvista haittavaikutuksista johtuu sympaattisen hermoston liiallisesta stimuloinnista eri adrenergisten reseptorien kautta.

Kun noradrenaliini yhdistetään alfa-reseptorin salpaajiin tai vasodilaatiolääkeaineisiin sen verenpainetta nostavaa vaikutusta voidaan heikentää ja alfa-mimeettisen vasokonstriktion ja beeta-1-mimeettisen sydänstimulaation välistä suhdetta voidaan muuttaa.

Seuraavat noradrenaliinin vaikutukset ovat terapeuttisesti tärkeitä: septisessä sokissa verenpaineen nousulla on olennainen rooli, erityisesti verisuonten tonuksen menetyksen tapauksessa. Olemassa olevan hypotension tapauksessa havaitaan myös noradrenaliinin beeta-1-agonistinen (positiivisesti inotrooppinen ja positiivisesti kronotrooppinen) sydänvaikutus.

5.2 Farmakokineetiikka

Noradrenaliinilla on kaksi stereoisomeeria. Noradrenalinin hameln sisältää biologisesti aktiivista L-isomeeria.

Imeytyminen

Ihonalainen: heikko.

Suun kautta: suun kautta annettu noradrenaliini inaktivoituu nopeasti maha-suolikanavassa.

Laskimonsisäinen anto: noradrenaliinin puoliintumisaika plasmassa on noin 1–2 minuuttia.

Jakautuminen

Noradrenaliini poistuu plasmasta nopeasti solun takaisinoton ja aineenvaihdunnan kautta. Se ei läpäise helposti veri-aivoestettä.

Biotransformaatio

Noradrenaliinin kohdalla tapahtuu katekolioksimetyylitransferaasin aikaansaama metylaatio ja monoamiinioksidiaasin (MAO) aikaansaama aminoryhmien poisto eli deaminaatio. Molempien lopullinen aineenvaihduntatuote on 4-hydroksi-3-metoksimantelihappo, ja metabolian välituotteita ovat normetanefriini ja 3,4-dihydroksimantelihappo.

Eliminaatio

Noradrenaliini eliminoituu pääasiassa metaboliittien glukuronidi- tai sulfaattikonjugaatteina virtsaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymistoksisuutta ja kehitystoksisuutta koskevien perinteisten tutkimusten tuottamien ei-kliinisten tietojen perusteella ei ole havaittu erityisiä vaaroja ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dinatriumedetaatti

Natriumkloridi

Natriumhydroksidi (pH:n säätelyyn)

Kloorivetyhappo (pH:n säätelyyn)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

Noradrenaliinitartraattia sisältävien infuusioliuosten on raportoitu olevan yhteensopimattomia seuraavien aineiden kanssa: alkaliset ja hapettavat aineet, barbituraatit, kloorifenamiini, klooritiatsidi, nitrofurantoiini, novobiosiini, fenytoiini, natriumbikarbonaatti, natriumjodidi, streptomysiini.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullo: 3 vuotta

Kesto aika avaamisen jälkeen

Tämä lääkevalmiste tulee käyttää välittömästi ensimmäisen avaamiskerran jälkeen.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C). Ei saa jäätyä.

Ennen antamista tämä lääkevalmiste on säilytettävä jääkaapin ulkopuolella, jotta valmiste saavuttaa lämmön, joka saa olla enintään 25 °C.

Säilytys jääkaapin ulkopuolella:

Noradrenalin hameln voidaan säilyttää myös jääkaapin ulkopuolella enintään 25 °C:n lämpötilassa ja enintään **kuuden kuukauden** ajan, minkä jälkeen valmiste on hävitettävä. Lääkevalmistetta ei saa laittaa takaisin jääkaappiin, kun se on säilytetty jääkaapin ulkopuolella. Säilytysaika ei saa ylittää kestoaikaa.

Katso säilytysolosuhteet lääkevalmisteen ensimmäisen avaamisen jälkeen kohdasta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Kirkkaasta värittömästä neutraalista tyyppin I lasista valmistettu 50 ml:n injektiopullo, joka on suljettu harmaalla tyyppin I bromobutylikumitulpalla ja jossa on alumiininen repäisysinetti. Pakkaukset, joissa on 1, 5 tai 10 injektiopulloa, joissa kussakin on 50 ml liuosta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Noradrenalin hameln on valmiiksi laimennettu ja käyttövalmis. Sitä tulee käyttää laimentamattomana. Sitä on käytettävä sellaisen sopivan ruiskupumpun kanssa, joka pystyy annostelevaan tarkasti ja johdonmukaisesti määritellyn vähimmäistilavuuden tiukasti valvotulla infuusionopeudella annosteluohjeiden mukaisesti, jotka ilmoitettu kohdassa 4.2.

Tätä lääkevalmistetta ei saa käyttää, jos infuusioneste ei ole kirkasta ja sisältää hiukkasia tai jos injektiopullo ei ole ehjä.

Vain kertakäyttöön.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

37742

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

07.01.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Noradrenalin hameln 0,2 mg/ml infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml lösning innehåller 0,4 mg noradrenalartrat, motsvarande 0,2 mg noradrenalin.

Varje 50 ml injektionsflaska innehåller 20 mg noradrenalartrat, motsvarande 10 mg noradrenalin.

Hjälpämnen med känd effekt

1 ml lösning innehåller 3,55 mg natrium

Varje 50 ml injektionsflaska innehåller 177,50 mg natrium. Se avsnitt 4.4.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning

Klar, färglös eller nästan färglös lösning fri från synliga partiklar.

pH 3,2–4,2

Osmolalitet 270–310 mOsmol/kg

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Avsett för användning hos vuxna som en akutåtgärd för att återställa blodtrycket vid akut hypotoni.

4.2 Dosering och administreringsätt

Noradrenalin hameln ska används med en lämplig infusionspump som exakt och konsekvent kan leverera den minsta specificerade volymen med en strikt kontrollerad infusionshastighet i enlighet med doseringsanvisningarna.

Patienten bör övervakas noggrant under hela behandlingen med noradrenalin. Blodtrycket bör övervakas noggrant och helst följas upp med arteriell blodtrycksövervakning.

Dosering

Vuxna

Alla dosrekommendationer ges i enheter av noradrenalin_{bas}.

Stabilisering av blodtrycket uppnås bäst genom intravenös infusion, t.ex. med hjälp av en infusionspump med spruta. Beroende på patientens aktuella cirkulationsstatus ställs en hastighet på 0,3 ml/timme (motsvarande 1 mikrogram/minut) till 6 ml/timme (motsvarande 20 mikrogram/minut) in på infusionspumpen. Doseringen beror på patientens aktuella hemodynamiska status och är i allmänhet 1–20 mikrogram/minut för en vuxen patient, vilket motsvarar 0,014–0,28 mikrogram per kg kroppsvikt per minut. Beroende på den kliniska situationen kan högre doser vara nödvändiga.

Blodvolymbrist (hypovolemi) och acidosis minskar effekten av noradrenalin och måste kompenseras i ett så tidigt skede som möjligt.

Behandlingens varaktighet:

Noradrenalin ska fortsätta användas så länge som vasoaktiv läkemedelsbehandling är indicerat.

Avbrytande av behandlingen:

Noradrenalin dosen ska minskas gradvis eftersom abrupt avbrytande av behandlingen kan resultera i akut hypotoni.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Säkerhet och effekt för patienter med njur- eller leverinsufficiens har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Äldre

Plasmakoncentrationen och förekomsten av noradrenalin till plasma ökar hos äldre. Således kan äldre patienter vara särskilt känsliga för noradrenalins effekter.

Pediatrisk population

Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Endast för intravenös användning.

Noradrenalin hameln ska inte spädas ut före användning; det levereras färdigt för användning. Oavsiktlig utspädning av Noradrenalin hameln kan leda till underdosering av patienterna och ihållande livshotande hypotoni.

Noradrenalin hameln bör administreras som en intravenös infusion via en central venkateter eller via en kanyl i en tillräckligt stor ven för att minimera risken för extravasation och efterföljande vävnadsnekros.

Manuell bolusdos vid inledning av infusion rekommenderas inte.

Försiktighet krävs vid sprutbyte för att undvika hemodynamisk instabilitet. Kontinuerlig administrering genom ett dubbelpumpsystem med en förlängningssats som minskar dödutrymmesvolymen rekommenderas.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel. Se avsnitt 6.2 Inkompatibilitet.

4.3 Kontraindikationer

Noradrenalin får inte användas vid:

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något av hjälpämnen som anges i avsnitt 6.1
- hypertoni
- hypertyreos
- feokromocytom
- trångvinkelglaukom
- prostataadenom med residualurin
- paroxysmal takykardi
- högfrekvent absolut arytm
- allvarlig njurfunktionsstörning

- koronarartärsjukdom och kardiomyopati
- sklerotiska vaskulära förändringar
- Cor pulmonale (lunghjärta).

Noradrenalin får inte administreras intraarteriellt.

4.4 Varningar och försiktighet

Noradrenalin hameln är avsett för infusion via en centralvenkateter eller en kanyl placerad i en tillräckligt stor ven. Extravasation av lösningen kan orsaka lokal vävnadsnekros. Infusionsstället bör kontrolleras ofta. Om extravasation inträffar ska infusionen avbrytas omedelbart och området ska omedelbart infiltreras med fentolamin, övervakas noggrant för förbättring och omvärderas för tilläggsbehandling för att vända den ischemiska effekten (se avsnitt 4.9).

Om plasmavolymen inte är i balans kan allvarlig visceral och perifer vasokonstriktion uppstå med risk för minskat blodflöde (t.ex. minskat njurblodflöde) och vävnadsskada med laktatacidos. Därför måste vätskebalans säkerställas före administrering av noradrenalin.

Försiktighet tillråds vid obalanserad diabetisk metabolism, hyperkalcemi och hypokalemi.

Hos patienter med medfödda hjärtfel med vänster-högershunt, såsom persisterande foramen ovale, förmaksseptum- eller kammarseptumdefekt, kan noradrenalin orsaka en ökning av vaskulärt motstånd i lungkretsloppet som leder till höger-vänstershunt (omvänd shunt, Eisenmengers syndrom).

Användning av noradrenalin kan leda till positiva resultat vid dopingtester. Dessutom kan användningen av noradrenalin som dopningsmedel vara farligt för hälsan.

Natrium

Detta läkemedel innehåller 177,50 mg natrium per 50 ml injektionsflaska, motsvarande 8,9 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktion med andra läkemedel och övriga interaktioner

Under anestesi med halotan, enfluran, isofluran eller andra inhalationsmedel bör försiktighet iaktas vid samtidig användning av noradrenalin på grund av risken för hjärtarytmi. På liknande sätt kan en ökad känslighet för hjärtarytmier förväntas vid administrering av preparat som kan orsaka arytmier, t.ex. digitalispreparat, och läkemedel som kan leda till hypokalemi, t.ex. diuretika.

Effekten av noradrenalin kan öka eller den blodtryckshöjande effekten kan öka om följande substanser administreras samtidigt: tri- och tetracykliska antidepressiva medel, parasympholytika (t.ex. atropin), vissa antihistaminer (t.ex. difenhydramin, klorfenamin), guanetidin, reserpin, metyldopa, levotyroxin, karbazokrom, ornipressin, alkohol, monoaminoxidas-hämmare (t.ex. moklobemid eller fenelzin) och katekol-O-metyltransferas (COMT), teofyllin och dess derivat i höga doser, linezolid och metylenblått.

Samtidig administrering av lokalanestetika kan leda till ömsesidig effektförstärkning.

Samtidig administrering av β -blockerare eller fenotiaziner kan leda till en minskning eller försvagning av noradrenalins blodtryckshöjande effekt. När α -receptorblockerare (t.ex. fenoxibensamin) används samtidigt kan effekten av noradrenalin till och med vändas (= blodtryckssänkning).

Noradrenalin minskar den blodsockersänkande effekten av antidiabetika.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller en begränsad mängd data från användning av noradrenalin hos gravida kvinnor. Djurstudier är otillräckliga med avseende på reproduktionstoxicitet.

Noradrenalin kan försämra placentaperfusion och inducera fetal bradykardi. Det kan också orsaka en sammandragande effekt på den livmodern och leda till syrebrist hos foster i slutet av graviditeten. Dessa eventuella risker för fostret bör därför vägas mot den potentiella nyttan för modern.

Noradrenalin hameln rekommenderas inte under graviditet om inte kvinnans kliniska tillstånd förutsätter behandling med noradrenalin.

Amning

Ingen information finns tillgänglig om användning av noradrenalin vid amning. Emellertid absorberas inte noradrenalin via munnen, därför förväntas exponering för noradrenalin från bröstmjölk inte ha negativa effekter för det ammande barnet. Noradrenalin hameln kan användas under amning.

Fertilitet

Ingen information finns tillgänglig.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inte relevant.

4.8 Biverkningar

De möjliga biverkningarna kan tillskrivas huvudeffekten av noradrenalin och beror vanligtvis på för hög dos eller för snabb intravenös administrering. Frekvensen av biverkningar som anges nedan kan inte uppskattas utifrån tillgängliga data.

Systemorganklass	Frekvens	Oönskad effekt
Metabolism och nutrition	Okänt	Hyperglykemi, metabolisk acidosis
Centrala och perifera nervsystemet	Okänt	Huvudvärk, känslor av osäkerhet och ångest, diarréer, rastlöshet, förvirringstillstånd och psykos.
Hjärtat	Okänt	Palpitationer, symtom på angina pectoris, myokardisk ischemi, hjärtmuskelskador, akut hjärtsvikt, stresskardiomyopati. Överdoser eller snabb intravenös administrering kan resultera i en kraftig ökning av blodtrycket, reflexmässig bradykardi och hjärtarytmier, i extrema fall ventrikelflimmer.
Blodkärl	Okänt	Perifer ischemi som kan leda till kallbrand i extremiteterna. Vasokonstriktion i många nuvarande områden, särskilt i hud, slemhinnor och njurar; känsla av kyla i extremiteterna. Förhöjt blodtryck, möjligen överdrivet med risk för hjärnblödningar.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Okänt	Dyspné, lungödem om blodtrycket stiger för högt.
Magtarmkanalen	Okänt	Hypersalivation, illamående, kräkningar
Hud och subkutan vävnad	Okänt	Blekhet, svettning
Njurar och urinvägar	Okänt	Oliguri, anuri, miktionssvårigheter
Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället	Okänt	Ischemisk nekros i administreringsområdet (t.ex. på huden), speciellt vid paravasal eller perivasal administrering.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter godkännande av läkemedlet. Det möjliggör fortsatt övervakning av nytta-riskbalansen för läkemedlet. Hälso- och sjukvårdspersonal ombuds rapportera alla misstänkta biverkningar till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom på förgiftning

Vid förgiftning p.g.a. överdos uppträder följande symtom på grund av allmän vasokonstriktion:

Systemisk

Ökat blodtryck; blek eller blekgrå, kall, dåligt perfunderad hud; reflexmässig bradykardi på grund av parasympatisk motreglering; hjärtarytmier, i extrema fall upp till ventrikelflimmer; cirkulationscentralisering, dyspné, yrsel, svimning, andningsförämning, lungödem.

Med myokardisk nekros: tecken på insufficiens och eventuellt rytmrubbningar.

Vid inflammation i artärer (arterit) i tarmområdet: gastrointestinala symtom.

Lokal

Inledningsvis vita missfärgade områden på huden längs infusionsvenen och kan senare leda till omfattande och djup hudnekros.

Behandling av förgiftning

I händelse av överdosering ska behandlingen avbrytas och lämplig korrigerande behandling inledas.

Vid extravaskulär vävnadsskada ska infusionen avbrytas omedelbart. Det drabbade området ska infiltreras med en vasodilator (se avsnitt 4.4).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid hjärtsjukdomar; adrenerga och dopaminerga medel, ATC-kod: C01CA03

Verkningsmekanism

Hjärt- och vaskulära effekter av noradrenalin i de doser som normalt används kliniskt beror på samtidig stimulering av beta-1-adrenerga receptorer i hjärtat och alfa-receptorer i blodkärlen. Förutom i hjärtat är dess verkan övervägande på alfa-receptorerna.

Farmakodynamisk effekt

Noradrenalin (norepinefrin) är ett fysiologiskt hormon från det sympatiska nervsystemet, det centrala nervsystemet och kromaffincellerna i binjuremärget.

De fysiologiska funktionerna hos noradrenalin är endast delvis desamma som för adrenalin: noradrenalin har en jämförelsevis stark effekt på α - och β_1 -receptorer, men endast en svag effekt på β_2 -receptorer. Dess mest slående egenskap är utlösandet av en vasokonstriktion (α -mimetisk effekt), i motsats till adrenalin som även involverar skelettmusklernas kärl. Detta resulterar i en ökning av det perifera motståndet och en uttalad ökning av blodtrycket.

Effekten av noradrenalin på hjärtats β_1 -receptorer är jämförbar med adrenalinets, men den maskeras till stor del av påverkan av blodtrycksökningen, som utlöser en parasympatisk bradykardi via baroreceptorer. Takykardi och arytmi kan dock också förväntas efter administrering av noradrenalin. Som ett resultat av det ökade blodtrycket under noradrenalin ökar blodflödet ofta i områden med autoreglering såsom centrala nervsystemet och kranskärlen; njurperfusion minskar å andra sidan.

Effekten av noradrenalin på β_2 -receptorerna, till exempel i bröstmusklerna, är liten. Noradrenalins inverkan på kolhydrat- och fettmetabolismen är också till skillnad från adrenalin, endast syns i det högre farmakologiska dosintervallet.

De flesta av de biverkningar som kan tillskrivas sympatomimetika beror på överdriven stimulering av det sympatiska nervsystemet via de olika adrenerga receptorerna.

Genom att kombinera noradrenalin med α -receptorblockerare eller vasodilatorer kan dess blodtryckshöjande effekt dämpas och förhållandet mellan α -mimetisk vasokonstriktion och β_1 -mimetisk hjärtstimulering kan varieras.

Terapeutiskt är följande effekter av noradrenalin viktiga: vid septisk chock spelar ökningen av blodtrycket en väsentlig roll, särskilt vid förlust av vaskulär tonus. I fallet med existerande hypotoni, har den β_1 -agonistiska (positivt inotropa och positivt kronotropa) effekten på hjärtat av noradrenalin också observerats.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Det finns två stereoisomerer av noradrenalin, den biologiskt aktiva L-isomeren är den i Noradrenalin hameln.

Absorption

Subkutan: dålig.

Oralt: noradrenalin inaktiveras snabbt i mag-tarmkanalen efter oral administrering.

Intravenös administrering: noradrenalin har en plasmahalveringstid på cirka 1 till 2 minuter.

Distribution

Noradrenalin elimineras snabbt från plasma genom en kombination av cellulärt återupptag och metabolism. Det passerar inte lätt blod-hjärnbarriären.

Metabolism

Noradrenalin genomgår metylering av katekol-O-metyltransferas och deaminering av monoaminoxidas. De slutliga metaboliterna från båda är 4-hydroxi-3-metoximandesyra medan intermediära metaboliter inkluderar normetanefrin och 3,4-dihydroximandesyra.

Eliminering

Noradrenalin elimineras huvudsakligen som glukuronid- eller sulfatkonjugat av metaboliterna i urinen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska data visar inga speciella risker för människor baserat på konventionella studier av säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid upprepad dosering, genotoxicitet, karcinogenicitet och reproduktions- och utvecklingstoxicitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dinatriumedetat

Natriumklorid

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Saltsyra (för pH-justering)

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel.

Infusionslösningar som innehåller noradrenalin tartrat har rapporterats vara oförenliga med följande ämnen: alkalier och oxidationsmedel, barbiturater, klorfenamin, klortiazid, nitrofurantoin, novobiocin, fenytoin, natriumbikarbonat, natriumjodid, streptomycin.

6.3 Hållbarhet

Oppnad injektionsflaska: 3 år

Hållbarhet vid användning

Detta läkemedel ska användas omedelbart efter att det öppnats.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2–8 °C). Får ej frysas.

Före administrering bör detta läkemedel förvaras utanför kylskåpet för att nå temperatur på högst 25 °C.

Förvaring utanför kylskåp:

Noradrenalin hameln kan också förvaras utanför kylskåpet vid en temperatur på högst 25 °C i högst **6 månader**, varefter det ska kasseras. Läkemedlet ska inte läggas tillbaka i kylskåpet när det har förvarats utanför. Förvaringstiden får inte överstiga hållbarhetstiden.

För förvaringsvillkor efter första öppnandet av läkemedlet, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Klar, färglös neutral 50 ml injektionsflaska av typ I-glas, försluten med en grå typ-I bromobutylgummipropp och ett avrivbart aluminiumsigill.

Förpackningar som innehåller 1, 5 eller 10 injektionsflaskor med 50 ml lösning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Noradrenalin hameln är färdigberett och klart att användas. Det ska användas utan föregående spädning. Det ska användas med en lämplig infusionspump som exakt och konsekvent kan leverera den minsta specificerade volymen med en strikt kontrollerad infusionshastighet i enlighet med dositeringsanvisningarna specificerade i avsnitt 4.2.

Detta läkemedel ska inte användas om vätskan inte är klar och innehåller partiklar eller om injektionsflaskan inte är intakt.

Endast för engångsbruk.

Eventuellt oanvänt läkemedel eller avfall ska kasseras i enlighet med lokala krav.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

37742

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

07.01.2022