

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Noradrenalin Kalceks 1 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten sisältää noradrenaliinitartraattia määrän, joka vastaa 1 mg noradrenaliinia.

Yksi 2 ml:n ampulli infuusiokonsentraattia, liuosta varten sisältää noradrenaliinitartraattia määrän, joka vastaa 2 mg noradrenaliinia.

Yksi 4 ml:n ampulli infuusiokonsentraattia, liuosta varten sisältää noradrenaliinitartraattia määrän, joka vastaa 4 mg noradrenaliinia.

Yksi 5 ml:n ampulli infuusiokonsentraattia, liuosta varten sisältää noradrenaliinitartraattia määrän, joka vastaa 5 mg noradrenaliinia.

Yksi 8 ml:n ampulli infuusiokonsentraattia, liuosta varten sisältää noradrenaliinitartraattia määrän, joka vastaa 8 mg noradrenaliinia.

Yksi 10 ml:n ampulli infuusiokonsentraattia, liuosta varten sisältää noradrenaliinitartraattia määrän, joka vastaa 10 mg noradrenaliinia.

Suosituksen mukaan laimennettuna yksi ml sisältää noradrenaliinitartraattia määrän, joka vastaa 40 mikrogrammaa noradrenaliinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

8 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten sisältää 26,4 mg (eli 1,12 mmol) natriumia.

10 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten sisältää 33 mg (eli 1,40 mmol) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

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

pH vaihtelee välillä 3,0-4,0.

Osmolaliteetti 260-310 mOsm/kg

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Noradrenalin Kalceks 1 mg/ml infuusiokonsentraattia käytetään aikuisille hätätoimenpiteenä verenpaineen kohottamiseen akuutin hypotension yhteydessä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Lisää 2 ml Noradrenalin Kalceksia 48 ml:aan 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuosta (tai muuta kohdassa 6.6 mainittua laimentamiseen käytettävää liuosta) ruiskupumpulla antamista varten. Käyttövalmiin infuusioliuoksen pitoisuus on 80 mg/litra noradrenaliinitartraattia, mikä vastaa 40 mg/litra noradrenaliinia. Jos käytetään muita laimennoksia, laskelmat on tarkistettava huolellisesti ennen hoidon aloittamista.

Infuusionopeus hoitoa aloitettaessa

Infuusion aloitusnopeuden tulee olla 10 ml/tunti – 20 ml/tunti (0,16 ml/min – 0,32 ml/min). Tämä vastaa noradrenaliinitartraattia 0,8 mg/tunti – 1,6 mg/tunti (tai 0,4 mg/tunti – 0,8 mg/tunti noradrenaliinia).

Annoksen sovittaminen

Infuusion aloittamisen jälkeen annos sovitaan verenpainevasteen mukaan. Halutun verenpaineen saavuttamiseen ja ylläpitämiseen tarvittava annos vaihtelee huomattavasti yksilöllisesti. Tavoitteena on saavuttaa normaali matalahko systolinen paine (100–120 mmHg) tai riittävä keskimääräinen valtimopaine (yli 65–80 mmHg -potilaan tilasta riippuen).

Taulukko 1. Noradrenaliini-infuusion annoksen sovittaminen

Noradrenaliini-infuusioliuos 40 mg/litra (40 mikrog/ml) noradrenaliinia			
Potilaan paino	Annostus (mikrog/kg/min) noradrenaliinia	Annostus (mg/tunti) noradrenaliinia	Infuusionopeus (ml/tunti)
40 kg	0,05	0,12	3,0
	0,1	0,24	6,0
	0,25	0,60	15,0
	0,5	1,2	30,0
	1	2,4	60
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

Hoidon kesto ja seuranta Noradrenaliinin antamista on jatkettava niin kauan kunnes verenpaine ja kudospesuusio pysyvät riittävinä ilman hoitoa. Potilasta on seurattava huolellisesti koko hoidon ajan. Noradrenaliinia saavat antaa vain sen käyttöön perehtyneet terveydenhuollon ammattilaiset, joilla on asianmukainen välineistö potilaan seurantaan varten.

Hoidon lopettaminen

Infuusiota on hidastettava asteittain, koska sen äkillinen keskeyttäminen saattaa aiheuttaa akuutin hypotension.

Maksan/munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta ei ole kokemusta.

lääkkäät

lääkkäille annos pitää yleensä valita varoen, aloittaen annostusohjeiden pienemmästä päästä, ottaen huomioon maksan, munuaisten tai sydämen vajaatoiminnan suurentunut esiintymistiheys sekä muut sairaudet tai lääkehoidot.

Pediatriset potilaat

Noradrenaliinin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaille lapsille ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Antoreitti

Laskimoon laimentamisen jälkeen.

Noradrenalin Kalceks annetaan laimennettuna keskuslaskimokatetrin kautta. Infuusio on annettava kontrolloidulla nopeudella joko ruiskupumppua, infuusiopumppua tai tippalaskinta käyttäen.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen käyttöä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Verivolyymin vähäisyydestä johtuva alhainen verenpaine (hypovolemia).

Ei saa käyttää syklopropanin ja halotaanianesteettien kanssa. Yhteisvaikutukset, ks. kohta 4.5.

Verenpainetta kohottavien amiinien käyttö syklopropani- tai halotaanianestesian yhteydessä voi aiheuttaa vakavia sydämen rytmihäiriöitä. Noradrenaliinin käytössä on oltava varovainen, jos potilas saa näitä lääkeaineita tai muita sydäntä herkistäviä lääkeaineita tai jos potilaalla on huomattava hypoksia tai hyperkapnia, koska kammiovärinän vaara on tällöin suurentunut.

lääkkäille ja tukkeuttavia verisuonisairauksia sairastaville pitää välttää valmisteen antamista alaraajojen laskimoihin mahdollisen vasokonstriktion takia (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet

Saa käyttää vain laimennettuna.

Noradrenaliinia ei saa antaa verivolyymin vähäisyyden vuoksi hypotensiivisille potilaille muutoin kuin hätätilanteessa sepelvaltimoiden ja aivovaltimoiden perfuusion ylläpitämiseksi, kunnes voidaan korvata verivolyymin vaje.

Noradrenaliinia on käytettävä vain yhdessä sopivan veren tilavuutta korvaavan hoidon kanssa.

Jos noradrenaliinia annetaan jatkuvasti verenpaineen ylläpitämiseksi ilman verivolyymin korjausta, seurauksena voi olla vaikea perifeerinen ja viskeraalinen vasokonstriktio, alentunut munuaisperfuusio ja virtsanerityksen väheneminen, systeemisen verenvirtauksen väheneminen huolimatta ”normaalista” verenpaineesta, kudoshypoksia ja maitohappoasidoosi. Verivolyymiä korjaavia valmisteita voidaan antaa ennen ja/tai samanaikaisesti tämän lääkeaineen kanssa; kuitenkin, jos veritilavuuden lisäämiseksi annetaan kokoverta tai veriplasmaa, ne annetaan erikseen (samanaikaisesti annettaessa käytä Y-liitosta ja erillisiä säiliöitä).

Voimakkaiden vasopressoreiden pitkäkestoinen anto saattaa aiheuttaa plasman volyymivajetta, mikä on jatkuvasti korjattava asianmukaisella neste- elektroyttikorvaushoidolla. Jos plasmatilavuutta ei korjata, hypotensio voi palata infuusion lopettamisen jälkeen tai verenpaineen ylläpitämisen vaarana on vaikea perifeerinen tai viskeraalinen vasokonstriktio (esim. alentunut munuaisperfuusio) sekä verenvirtauksen ja kudosprefuusion väheneminen, mistä seuraa kudoshypoksia ja maitohappoasidoosi sekä mahdollisia iskeemisiä vaurioita; raajojen kuoliota on ilmoitettu harvoin.

Noradrenaliinia infusoidessa verenpainetta ja infuusionopeutta on tarkkailtava säännöllisesti hypertension välttämiseksi. Hypertensioon voi liittyä bradykardia sekä päänsärky ja perifeerinen iskemia, mukaan lukien harvoin esiintyvä kuolio raajoissa. Liuoksen joutuminen suonen ulkopuolelle voi aiheuttaa kudonekroosia (ks. kohta 'Ekstravasaatio' alla).

Hoitoa on annettava varoen potilaille, joilla on huomattava vasemman kammion vajaatoiminta ja siihen liittyvä akuutti hypotensio. Tukitoiminnot pitää aloittaa diagnoosin arvioinnin aikana. Noradrenaliinia tulisi käyttää vain potilaille, joilla on kardiogeeninen sokki ja refraktorinen hypotensio, erityisesti silloin kun systeeminen verisuonivastus ei ole kohonnut.

Hoidon aikana esiintyvä rytmihäiriö edellyttää annoksen pienentämistä.

Rytmihäiriöitä voi esiintyä, kun noradrenaliinia käytetään sydäntä herkistävien aineiden kanssa, ja ne ovat todennäköisempiä potilailla, joilla on hypoksia tai hyperkapnia.

Hoidossa on oltava erityisen varovainen myös, jos potilaalla on tromboosi sepelvaltimossa, suoliliepeessä tai ääreisverisuonessa, koska noradrenaliini saattaa pahentaa iskemiaa ja laajentaa infarktialuetta. Noradrenaliinia pitää antaa vain, jos hoitavan lääkärin mielestä sen antaminen on tarpeen henkeä pelastavana toimenpiteenä. Hypotensiivisten potilaiden hoidossa on oltava varovainen myös sydäninfarktin jälkeen ja sepelvaltimotautipotilailla, etenkin jos potilas sairastaa Prinzmetal- anginaa, diabetesta, verenpainetautiä tai kilpirauhasen liikatoimintaa (ks. kohta 4.8).

Erityisen varoen on hoidettava myös potilaita, joilla on maksan vajaatoiminta, vaikea munuaisten vajaatoiminta, iskeeminen sydänsairaus ja kohonnut kallonsisäinen paine. Yliannokset tai yliherkillä henkilöillä (esim. hypertyreoottiset potilaat) tavalliset annokset voivat aiheuttaa vaikeaa verenpaineen nousua, johon liittyy raju päänsärky, valonarkuus, pistävä retrosternaalinen kipu, kalpeus, voimakas hikoilu ja oksentelu. Hypertensio voi lopulta johtaa akuuttiin keuhkoedeemaan, rytmihäiriöihin tai sydänpysähdykseen.

Diabeetikkoja on hoidettava varoen, koska verensokeri kohoaa (glykogenolyttinen vaikutus maksassa ja insuliinin vapautumisen estyminen haimasta).

Iäkkäät potilaat saattavat olla erityisen herkkiä noradrenalinin vaikutuksille, koska heillä on useammin maksan, munuaisten tai sydämen toimintahäiriöitä ja liitännäissairauksia tai muita lääkehoitoja.

Noradrenaliinia ei suositella käytettäväksi lapsille (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Noradrenaliinia saavat käyttää vain lääkärit, joilla on kokemusta sen käytöstä eri käyttöaiheissa.

Kun aiheellista, ennen tämän valmisteen antamista ja koko hoidon ajan potilas pidetään makuulla, jalat kohotettuina ja annetaan asianmukainen nestekorvaushoito (verta tai nesteitä). Kun noradrenaliinia infusoidaan, verenpainetta ja infuusionopeutta pitää tarkistaa usein hypertension välttämiseksi. Siksi on toivottavaa tallentaa verenpaine kahden minuutin välein infuusion aloittamisesta alkaen siihen asti, että haluttu verenpaine on saavutettu, ja sen jälkeen viiden minuutin välein, jos antamista jatketaan. Antamisaikaa on seurattava jatkuvasti, eikä potilasta saa jättää valvomatta noradrenaliinin annon aikana. Hypertensio voi lopulta johtaa akuuttiin keuhkoedeemaan, rytmihäiriöihin ja sydämen pysähtymiseen.

Noradrenaliini-infuusio pitää lopettaa asteittain, koska nopea lopettaminen voi johtaa hyvin voimakkaaseen verenpaineen alenemiseen.

Ekstravasaatio

Infuusiokohtaa on tarkkailtava usein jatkuvan virtauksen varmistamiseksi. Noradrenaliinin ekstravasaatiota kudoksiin on huolellisesti vältettävä, koska lääkkeen verisuonia supistava vaikutus voi aiheuttaa paikallista kuoliota. Ihon vaaleneminen kanyloidun verisuonen ympärillä, joskus ilman näkyvää ekstravasaatiota, kertoo suonenseinämäsuonten supistumisesta ja verisuonen seinämän läpäisevyyden lisääntymisestä mahdollistaen noradrenaliinin vuotamisen suonesta ympäröivään kudokseen. Tämä voi harvoin edetä pinnalliseen ihon kuoriutumiseen, etenkin kun infuusio annetaan iäkkäille jalan laskimoihin tai tukkeuttavia verisuonisairauksia sairastaville. Jos tällaista ihon vaalenemista esiintyy, tulisi harkita infuusiokohdan vaihtamista, jotta paikallisen vasokonstriktion vaikutukset häviävät.

TÄRKEÄÄ – Ekstravasaatioiskemian antidootti

Ihon kuoriutumisen ja nekroosin estämiseksi ekstravasaatiopaikalla, alue pitää infiltroida niin pian kuin mahdollista 10-15 ml:lla keittosuolaliuosta, jossa on 5-10 mg alfasalpaaja fentolamiinia. Ruiskuun kiinnitetään ohut hypodermisen neula ja liuosta infiltroidaan koko alueelle, mikä on helposti havaittavissa kylmänä, kovana ja kalpeana alueena. Fentolamiinin aiheuttama sympaattisen hermoston salpaus aiheuttaa välittömästi näkyvän paikallisen hyperemisen vasteen, jos alue infiltroidaan 12 tunnin sisällä. Fentolamiinia pitää antaa mahdollisimman pian sen jälkeen, kun ekstravasaatio on havaittu ja infuusio pitää lopettaa.

Apuaineet

Ampullit, joissa on 1 ml, 2 ml, 4 ml tai 5 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten, sisältävät alle 1 mmol natriumia (23 mg) ampullia kohti, eli niiden voidaan sanoa olevan ”natriumittomia”.

Yksi ampulli, joka sisältää 8 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten, sisältää 26,4 mg (1,12 mmol) natriumia, mikä vastaa 1,32 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g vuorokausisaannista aikuiselle.

Yksi ampulli, joka sisältää 10 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten, sisältää 33 mg (1,40 mmol) natriumia, mikä vastaa 1,65 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g vuorokausisaannista aikuiselle.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkeaineet, joiden samanaikaista käyttöä ei suositella

- Höyrystyvät halogenoidut anestesia-aineet: vaikeat kammioperäiset rytmihäiriöt (sydämen ärtyvyyden lisääntyminen).

- Imipramiinia sisältävät masennuslääkkeet: paroksysmaalinen hypertensio, rytmihäiriöiden mahdollisuus (sympatomimeettien takaisinoton esto hermopäätteisiin).
- Serotonergisetadrenergiset masennuslääkkeet: paroksysmaalinen hypertensio, rytmihäiriöiden mahdollisuus (sympatomimeettien takaisinoton esto hermopäätteisiin).
- Digitalisglykosidit.
- Levodopa.
- Kloorifeniramiinihydrokloridi, tripelelennamiinihydrokloridi ja desipramiini: noradrenaliinin toksisuuden huomattava lisääntyminen.
- Antihistamiinit, koska niistä jotkut voivat estää katekoliamiinien takaisinottoa ääreiskudoksiin ja lisätä injisoidun noradrenaliinin toksisuutta.

Verenpainetta kohottavien amiinien käyttö syklopropanin, halotaanin, kloroformin, enfluraanin tai muiden halogenoitujen anestesia-aineiden kanssa voi aiheuttaa vakavia sydämen rytmihäiriöitä. Suurentuneen kammiovärinärisen takia noradrenaliinia on käytettävä varoen potilaille, jotka saavat näitä tai muita sydäntä herkistäviä lääkkeitä tai joilla on huomattava hypoksia tai kyperkapnia.

Lääkkeaineet, joiden samanaikainen käyttö edellyttää varovaisuutta

- Epäselektiiviset monoamiinioksidaasin (MAO) estäjät: sympatomimeetin verenpainetta kohottavan vaikutuksen voimistuminen, joka on yleensä kohtalainen. Pitää käyttää vain huolellisessa valvonnassa.
- Selektiiviset MAO-A-estäjät: ekstrapoloimalla ei-selektiivisistä MAO-estäjistä: verenpainetta kohottavan vaikutuksen voimistumisen vaara. Pitää käyttää vain huolellisessa valvonnassa.
- Linetsolidi: ekstrapoloimalla ei-selektiivisistä MAO-estäjistä: verenpainetta kohottavan vaikutuksen voimistumisen vaara. Pitää käyttää vain huolellisessa valvonnassa.

Noradrenaliinia pitää käyttää erittäin varoen MAO-estäjiä saavilla potilailla tai 14 päivän kuluessa MAO-estäjähoidon päättymisestä.

Noradrenaliinin vaikutuksia voivat voimistaa guanetidiini, guanadrel, reserpiini, metyyliidopa tai trisykliset masennuslääkkeet, amfetamiini, doksapraami, mantsindoli, rauwolfia-alkaloidit.

Noradrenaliinia on annettava varoen yhdessä alfa- tai beetasalpaajien kanssa, koska seurauksena voi olla vaikea verenpaineen nousu.

Varovaisuutta on noudatettava, kun noradrenaliinia käytetään seuraavien lääkkeiden kanssa, koska ne voivat lisätä sydänvaikutuksia: kilpirauhashormonit, sydänglykosidit, rytmihäiriölääkkeet.

Torajyväalkaloidit (ergoloidimesylaatit, ergotamiini, dihydroergotamiini, ergometriini, metyyliergometriini ja metysergidi) tai oksitosiini voivat lisätä verenpainetta kohottavaa ja verisuonia supistavaa vaikutusta.

Propofolin ja noradrenaliinin samanaikainen antaminen voi johtaa propofoli-infuusio-oireyhtymään (PRIS).

Desmopressiini tai vasopressiini: antidiureettinen vaikutus vähenee.

Litium vähentää noradrenaliinin vaikutusta.

Noradrenaliini-infuusioliuosta ei saa sekoittaa muiden lääkkeiden kanssa (paitsi kohdassa 6.6 mainitut).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Noradrenaliini saattaa heikentää istukan perfuusiota ja aiheuttaa sikiölle bradykardiaa. Se saattaa myös aiheuttaa raskauden aikana kohdun supistumisen ja aiheuttaa sikiölle asfyksiaa raskauden loppuvaiheen aikana. Näitä sikiölle mahdollisesti aiheutuvia riskejä on siksi punnittava äidin mahdollisesti saamiin hyötyihin nähden.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö noradrenaliini äidinmaitoon. Koska monet lääkeaineet erittyvät äidinmaitoon, noradrenaliinia pitää antaa varoen imettävälle naiselle.

Hedelmällisyys

Noradrenaliinin vaikutusta hedelmällisyyteen ei ole tutkittu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tietoja ei saatavilla. Ajamista tai koneiden käyttöä ei suositella.

4.8 Haittavaikutukset

Taulukossa 2 esitetään noradrenaliinihoidon yhteydessä koetut haittavaikutukset. Tiedot on suureksi osaksi koottu haittavaikutusilmoituksista, ja koska niiden perusteella on vaikea laskea esiintymistiheyttä, alla mainittujen haittavaikutusten esiintymistiheys on 'tuntematon' (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on listattu alenevasti esiintymistiheyden mukaan elinryhmittäin.

Taulukko 2. Haittavaikutusseurannassa ilmoitetut noradrenaliinin haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset
Psyykkiset häiriöt	Ahdistuneisuus, unettomuus, sekavuus, heikotus, psykoottinen tila
Hermosto	Ohimenevä päänsärky, vapina
Sydän	Bradykardia ¹ , rytmihäiriö, EKG-muutos, takykardia, kardiogeeninen sokki, stressikardiomyopatia, sydämentykytys, sydänlihaksen supistuvuuden lisääntyminen beeta-adrenergisesta vaikutuksesta johtuen (inotrooppinen ja kronotrooppinen)
Verisuonisto	Hypertensio, ääreiskudosten iskemia ² mukaan lukien raajakuolio, plasmatilavuuden väheneminen pitkittyneessä käytössä, voimakas verisuonia supistava vaikutus voi aiheuttaa iskeemisen vaurion, joka voi aiheuttaa raajojen kylmyyttä ja kalpeutta
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi, oksentelu
Iho ja ihonalainen kudus	Kalpeus, ihon arpeutuminen, ihon sinertyminen, kuumat aallot tai ihon punoitus, ihottumat, nokkosrokko tai kutina
Munuaiset ja virtsatiet	Virtsaretentio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Ekstravasatio, injektiokohdan kuolio

¹ Bradykardia, luultavasti verenpaineen kohoamisesta johtuva refleksi

² Iskemia, johtuen voimakkaasta verisuonia supistavasta vaikutuksesta ja kudoshypoksiasta.

Jatkuva vasopressorin antaminen verenpaineen ylläpitämiseksi ilman veritilavuuden korvaamista voi aiheuttaa seuraavia oireita:

- vaikea perifeerinen ja viskeraalinen vasokonstriktio
- munuaisten verenkierron väheneminen
- virtsan tuotannon väheneminen

- hypoksia
- seerumin laktaattipitoisuuksien kohoaminen

Yliherkkyystapauksessa tai yliannoksen jälkeen seuraavia vaikutuksia voi esiintyä useammin: hypertensio, valonarkuus, retrosternaalinen kipu, kipu nielussa, kalpeus, voimakas hikoilu ja oksentelu.

Vasopressorivaikutusta (johtuen adrenergisestä vaikutuksesta verisuoniin) voidaan vähentää antamalla samanaikaisesti alfa-salpaajaa (fentolamiinimesilaattia), kun taas beetasalpaajaa (propranololia) annettaessa voidaan vähentää lääkkeen stimuloivaa vaikutusta sydämeen ja lisätä verenpainetta kohottavaa vaikutusta (vähentämällä valtimoiden laajenemista) johtuen beeta 1 -adrenergisestä stimulaatiosta.

Voimakkaan vasopressorin pitkäaikainen antaminen voi johtaa plasmatilavuuden pienenemiseen, mitä pitää korjata jatkuvasti asianmukaisella veden ja elektrolyyttien korvaamisella. Jos plasmavolyymia ei korjata, hypotensio voi palata, kun noradrenaliini-infuusio lopetetaan, tai verenpaine voi pysyä, mutta samalla on vaikean perifeerisen ja viskeraalisen vasokonstriktion ja verenkierron vähenemisen riski.

Verenpaineen nousua voi tapahtua, ja siihen voi liittyä bradykardia sekä päänsärky ja ääreiskudoksen iskemia, mukaan lukien kuolio raajoissa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia 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

Oireet

Yliannostus saattaa aiheuttaa päänsärkyä, vaikea-asteista hypertensiota, reflektorista bradykardiaa, huomattavaa perifeerisen resistenssin lisääntymistä ja sydämen minuuttitilavuuden pienenemistä. Näihin saattaa liittyä voimakasta päänsärkyä, aivoverenvuoto, valonarkuutta, rintalastan takaista kipua, kalpeutta, kuumetta, voimakasta hikoilua, keuhkoedeemaa ja oksentelua.

Hoito

Tahattomassa yliannostustapauksessa, mikä näkyy liian suurena verenpaineen kohoamisena, lääkkeen anto keskeytetään, kunnes potilaan tila on vakaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: sydänlääkkeet, adrenergiset ja dopaminergiset lääkkeaineet, ATC-koodi C01CA03

Noradrenaliinilla on hyvin voimakas vaikutus alfareseptoreihin ja vähäisempi vaikutus beeta1-reseptoreihin. Noradrenaliini supistaa yleisesti verisuonia, paitsi koronaarisuonia, joita se

laajentaa epäsuorasti lisäämällä hapen kulutusta. Tämän seurauksena sydänlihaksen supistusvoima kasvaa ja sydämen syke kiihtyy (vagaalisen estovaikutuksen jäädessä pois). Perifeerinen vastus lisääntyy ja diastolinen sekä systolinen verenpaine kohoavat.

Tavanomaisilla kliinisesti käytetyillä annoksilla saavutettava vaikutus verisuoniin on seurausta noradrenaliinin samanaikaisesta alfa- ja beeta-adrenergisten reseptorien stimulaatiosta sydämessä ja verisuonissa. Paitsi sydämessä, noradrenaliinin vaikutus kohdistuu lähinnä alfareseptoreihin. Tämän seurauksena sydänlihaksen supistusvoima kasvaa ja (vagaalisen estovaikutuksen jäädessä pois) sydämen syke kiihtyy. Perifeerinen resistenssi lisääntyy ja diastolinen sekä systolinen verenpaine kohoavat.

5.2 Farmakokinetiikka

Noradrenaliinilla on kaksi stereoisomeeria. Noradrenalin Kalceks 1 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten sisältää biologisesti aktiivia L-isomeeria.

Imeytyminen

- Ihon alta: imeytyy huonosti.
- Suun kautta: suun kautta annettu noradrenaliini inaktivoituu nopeasti ruoansulatuskanavassa.
- Laskimoon annetun noradrenaliinin puoliintumisaika plasmassa on noin 1-2 minuuttia.

Jakaantuminen

Noradrenaliini poistuu nopeasti plasmasta soluunoton ja metabolian kautta. Se ei läpäise helposti veri-aivoestettä.

Biotransformaatio

- Katekoli-o-metyylitransferaasi metyloi.
- Monoaminioksidaasi (MAO) poistaa aminoryhmän.
- Molempien loppumetaboliitti on 4-hydroksi-3-metoksimantelihappo
- Normetanefriini ja 3,4-dihydroksimantelihappo ovat eräitä välimetaboliitteja.

Eliminaatio

Noradrenaliini eliminoituu pääosin metaboliittien glukuronidi- ja sulfaattikonjugaatteina virtsaan. Enintään 16 % laskimoon annetusta annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan, metyloidut ja deaminoidut metaboliitit vapaina ja konjugoituina.

Pediatriset potilaat

Lapsilla tehdyistä farmakokineettisistä tutkimuksista ei ole tietoa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Suurin osa sympatomimeettien haittavaikutuksista johtuu eri adrenergisten reseptorien kautta tapahtuvasta sympaattisen hermoston voimakkaasta stimulaatiosta.

Noradrenaliini saattaa heikentää istukan perfuusiota ja aiheuttaa sikiölle bradykardiaa. Se saattaa myös aiheuttaa raskauden aikana kohdun supistelua ja aiheuttaa sikiölle asfyksiaa raskauden loppuvaiheen aikana.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Suolahappo (pH:n säätöön)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Noradrenaliinitartraattia sisältävien infuusioliuosten on raportoitu olevan yhteensopimattomia seuraavien aineiden kanssa: rautasuolat, alkaliset ja hapettavat aineet, barbituraatit, kloorifeniramiini, klooritiatsidi, nitrofurantoiini, novobiosiini, fenytioini, natriumbikarbonaatti, natriumjodidi, streptomysiini, sulfadiatsiini, sulfafuratsoli.

Tätä lääkeainetta ei saa sekoittaa muiden kuin kohdassa 6.6 mainittujen lääkeaineiden kanssa.

6.3 Kesto aika

Avaamattomat ampullit: 18 kuukautta

Ampullin avaamisen jälkeen

Avaamisen jälkeen liuos tulee laimentaa välittömästi.

Laimentamisen jälkeen

Liuksen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden käytön aikana on osoitettu olevan 48 tuntia 25 °C:ssa ja 2-8 °C:ssa säilytettynä, kun se on laimennettu 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuoksella tai 9 mg/ml (0,9 %) + 50 mg/ml (5 %) natriumkloridi-glukoosiliuoksella vahvuuteen 4 mg/litra ja 40 mg/litra noradrenaliiniemästä.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulisi kuitenkin käyttää heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, käyttöä edeltävä säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi ylittää 24 tuntia 2-8 °C:n lämpötilassa, paitsi jos laimennus on tapahtunut aseptisesti validoiduissa olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Pidä ampullit ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

1 ml, 2 ml, 4 ml, 5 ml, 8 ml tai 10 ml liuosta värittömissä OPC-tyyppisissä (one point cut) lasiampulleissa.

Ampullit on pakattu vuorattuun pahvikoteloon.

Pakkauskoko: 5 tai 10 ampullia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myytävänä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kertakäyttöön. Hävitä käyttämättä jäänyt liuos.

Tarkista liuos silmämääräisesti ennen käyttöä. Vain liuosta, jossa ei ole näkyviä partikkeleita, saa käyttää.

Älä käytä infuusioliuosta, jos sen väri on ruskea.

Laimennetaan ennen käyttöä johonkin seuraavista:

- 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuos tai
- 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuos tai
- 9 mg/ml (0,9 %) + 50 mg/ml (5 %) natriumkloridi-glukoosiliuos.

Lisää joko 2 ml konsentraattia 48 ml:aan 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuosta (tai muuta yllämainittua laimentamiseen käytettävää liuosta) ruiskupumpulla antamista varten tai lisää 20 ml konsentraattia 480 ml:aan 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuosta (tai muuta yllämainittua laimentamiseen käytettävää liuosta) tippalaskimella antamista varten. Kummassakin tapauksessa infuusioliuoksen lopullinen pitoisuus on 40 mg/litra noradrenaliiniemästä (mikä vastaa 80 mg/litra noradrenaliinitartraattia). Myös muita laimennoksia kuin pitoisuutta 40 mg/litra noradrenaliiniemästä voidaan käyttää (ks. kohta 4.2). Jos käytetään muuta laimennosta kuin 40 mg/litra noradrenaliiniemästä, infuusionopeuslaskelmat on tarkistettava huolellisesti ennen hoidon aloittamista.

Valmiste on yhteensopiva polyvinyylidikloridia (PVC), etyylivinyyliasetaattia (EVA) tai polyetyleenä (PE) sisältävien infuusiopussien kanssa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AS KALCEKS

Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Latvia

Puh.: +371 67083320

Sähköposti: kalceks@kalceks.lv

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

37132

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

08.10.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Noradrenalin Kalceks 1 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller noradrenalarträt motsvarande 1 mg noradrenalin.

En ampull innehållande 2 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller noradrenalarträt motsvarande 2 mg noradrenalin.

En ampull innehållande 4 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller noradrenalarträt motsvarande 4 mg noradrenalin.

En ampull innehållande 5 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller noradrenalarträt motsvarande 5 mg noradrenalin.

En ampull innehållande 8 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller noradrenalarträt motsvarande 8 mg noradrenalin.

En ampull innehållande 10 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller noradrenalarträt motsvarande 10 mg noradrenalin.

Efter spädning enligt rekommendation innehåller varje ml noradrenalarträt motsvarande 40 mikrogram noradrenalin.

Hjälpämne med känd effekt

8 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 26,4 mg (eller 1,12 mmol) natrium.

10 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 33 mg (eller 1,40 mmol) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

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

pH mellan 3,0 och 4,0.

Osmolalitet 260-310 mOsm/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Noradrenalin Kalceks 1 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning är avsett för vuxna för användning som en akutåtgärd vid normalisering av blodtrycket vid akut hypotension.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Tillsätt 2 ml Noradrenalin Kalceks till 48 ml 50 mg/ml (5 %) glukoslösning (eller någon annan av de spädningsvätskorna som anges i avsnitt 6.6) för administrering via sprutpump. Infusionsvätskans

slutliga koncentration är 80 mg/liter noradrenalin tartrat, vilket motsvarar 40 mg/liter noradrenalin. Om andra spädningar används, kontrollera uträkningen innan behandlingen påbörjas.

Initial infusionshastighet

Den initiala infusionshastigheten ska vara mellan 10 ml/timme och 20 ml/timme (0,16 ml/min till 0,32 ml/min). Detta motsvarar 0,8 mg/timme till 1,6 mg/timme noradrenalin tartrat (dvs. 0,4 mg/timme till 0,8 mg/timme noradrenalin tartrat).

Titring av dosen

När infusionen av noradrenalin har upprättats bör dosen titreras i steg utifrån den observerade effekten på blodtrycket. Hur stor dos som behövs för att uppnå och bibehålla normalt blodtryck varierar stort mellan patienter. Målet bör vara att åstadkomma ett lågt normalt systoliskt blodtryck (100-120 mmHg) eller att uppnå ett adekvat medelartärtryck (högre än 65-80 mmHg), beroende på patientens tillstånd).

Tabell 1 Dostitrering för noradrenalin infusionsvätska, lösning

Noradrenalin infusionsvätska 40 mg/liter (40 mikrog/ml) noradrenalin			
Patientens vikt	Dosering (mikrog/kg/min) noradrenalin	Dosering (mg/timme) noradrenalin	Infusionshastighet (ml/timme)
40 kg	0,05	0,12	3,0
	0,1	0,24	6,0
	0,25	0,60	15,0
	0,5	1,2	30,0
	1	2,4	60
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

Behandlingstid och övervakning

Behandling med noradrenalin ska fortsätta tills ett adekvat blodtryck och vävnadsperfusion kan upprätthålls utan behandling. Patienten ska övervakas noga under hela behandlingen.

Noradrenalin ska endast administreras av hälso- och sjukvårdspersonal med erfarenhet av dess användning och med tillgång till lämplig patientövervakningsutrustning.

Utsättande av behandling

Infusioner ska minskas stegvis eftersom abrupt utsättning kan leda till akut hypotension.

Nedsatt lever-/njurfunktion

Erfarenhet från behandling av patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion saknas.

Äldre

I allmänhet ska val av dos till en äldre patienter göras med försiktighet, med en inledande dos i den lägre delen av dosintervallet mot bakgrund av den högre frekvensen av nedsatt lever-, njur- och hjärtfunktion och samtidig sjukdom eller annan läkemedelsbehandling.

Pediatrik population

Säkerheten och effekten av noradrenalin för barn under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Administreringsväg

Administreras intravenöst efter spädning.

Noradrenalin Kalceks ska spädas före användning och ges via en central venkateter.

Infusionshastigheten ska kontrolleras med antingen en sprutpump, en infusionspump eller en droppräknare.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Hypotension orsakad av otillräcklig blodvolym (hypovolemi).

Använd inte tillsammans med anestesimedlen cyklopropan eller halotan. Se avsnitt 4.5 för interaktioner.

Användning av pressoraminer under anestesi med cyklopropan och halotan kan orsaka allvarliga hjärtarytmier. På grund av den ökade risken för ventrikelflimmer ska noradrenalin användas med försiktighet till patienter som får dessa eller andra hjärtsensibiliserande medel eller som uppvisar djupgående hypoxi eller hyperkapni.

Administrering i vener i nedre extremiteter hos äldre och patienter med oklusiv sjukdom ska undvikas på grund av möjlig vasokonstriktion (se avsnitt 4.4)

4.4 Varningar och försiktighet

Använd inte outspädd.

Noradrenalin ska inte ges till patienter med hypotension orsakad av blodvolymbrist, förutom som en akut åtgärd för att upprätthålla blodflödet till hjärt- och hjärnartärer tills blod- eller vätskeinfusion kan påbörjas.

Noradrenalin ska endast användas i kombination med lämplig blodvolymersättning.

Vid kontinuerlig administration av noradrenalin för att bibehålla blodtryck i avsaknad av blodvolymersättning kan följande förekomma: svår perifer och visceral vasokonstriktion, minskad renal perfusion och urinproduktion, försämrat systemiskt blodflöde trots ”normalt” blodtryck, vävnadshypoxi och mjölksyraacidosis. Blodvolymersättning kan administreras före och/eller samtidigt som med detta läkemedel. Om helblod eller blodplasma är indicerat för att öka blodvolymen ska dessa dock administreras separat (t.ex. vid samtidig administrering - använd en Y-slang och individuella behållare).

Förlängd administrering av en potent vasopressor kan resultera i plasmavolymbrist, vilket ska kontinuerligt korrigeras med tillskott av vätska och elektrolyter. Om plasmavolymen inte korrigeras kan hypotensionen komma tillbaka när infusionen avslutas, eller så kan blodtrycket bibehållas med risk för svår perifer och visceral vasokonstriktion (t.ex. minskad renal perfusion) med minskning av blodflöde och vävnadsperfusion med efterföljande hypoxi och mjölksyraacidosis och eventuell ischemisk skada; sällsynta fall av gangrän i extremiteter har rapporterats.

När noradrenalin infunderas ska blodtrycket och flödes hastigheten kontrolleras ofta för att undvika hypertension, vilket kan förknippas med såväl bradykardi som huvudvärk och perifer ischemi, inklusive sällsynta fall av gangrän i extremiteter. Extravasering kan orsaka lokal vävnadsnekros (se avsnitt Extravasering, nedan).

Försiktighet bör iaktas hos patienter med allvarlig vänsterkammardysfunktion förknippad med akut hypotension. Understödjande behandling ska sättas in tillsammans med diagnostisk evaluering. Noradrenalin ska vara förbehållet patienter med kardiogen chock och refraktär hypotension, särskilt de som inte har förhöjt systemiskt kärlmotstånd.

Om hjärtrytmrubbningar uppstår under behandlingen måste dosen minskas.

Hjärtarytmier kan uppträda när noradrenalin används tillsammans med hjärtsensibiliserande medel och kan vara mer troliga hos patienter med hypoxi eller hyperkapni.

Särskild försiktighet ska iaktas hos patienter med koronar, mesenterisk eller perifer vaskulär trombos eftersom noradrenalin kan förvärra ischemin och förstora infarktområdet, såvida inte behandlande läkare anser att administrering av noradrenalin är nödvändig som livräddande ingrepp. Liknande försiktighet ska iaktas hos patienter med hypotension efter hjärtinfarkt och hos patienter med angina, särskilt Prinzmetals variantangina, diabetes, hypertension eller hypertyreos (se avsnitt 4.8).

Särskild försiktighet ska iaktas hos patienter med leversvikt, gravt nedsatt njurfunktion, ischemisk hjärtsjukdom och förhöjt intrakraniellt tryck. Överdoser eller konventionella doser till överkänsliga personer (t.ex. patienter med hypertyreos) kan orsaka allvarlig hypertension med kraftig huvudvärk, ljuskänslighet, stickande retrosternal smärta, blekhet, kraftig svettning och kräkningar. Hypertension kan slutligen leda till akut lungödem, arytmier eller hjärtstillestånd.

Försiktighet ska iaktas hos diabetiker eftersom det ger högre blodglukosnivåer (på grund av den glykogenolytiska effekten i levern och hämrad insulinutsöndring från pankreas).

Äldre kan vara särskilt känsliga för effekterna av noradrenalin då de i högre utsträckning har nedsatt lever-, njur-, eller hjärtfunktion och samsjuklighet eller får annan läkemedelsbehandling.

Användning av noradrenalin rekommenderas inte till barn (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Noradrenalin ska endast användas av läkare med kunskaper om läkemedlets selektiva indikationer.

Vid indikation måste lämplig ersättningsbehandling med blod eller vätska, tillsammans med placering i liggande ställning med benen i högläge användas och upprätthållas före och under behandling med detta läkemedel. När noradrenalin infunderas ska blodtrycket och flödes hastigheten kontrolleras ofta för att undvika hypertension. Det är därför önskvärt att registrera blodtrycket varannan minut från och med tiden då administreringen påbörjades till dess att önskat blodtryck erhålls och därefter var femte minut, i de fall administreringen fortsätter. Flödes hastigheten måste följas kontinuerligt och patienten ska aldrig lämnas utan uppsikt medan denna får noradrenalin. Hypertension kan slutligen leda till akut lungödem, arytmier eller hjärtstillestånd.

Infusionen med noradrenalin ska sättas ut successivt då ett abrupt utsättande kan leda till allvarlig hypotension.

Extravasation

Infusionsstället ska kontrolleras ofta för att säkerställa fritt flöde. Försiktighet ska iakttas för att undvika extravasation av noradrenalin till vävnad, eftersom läkemedlets kärlsammandragande effekt kan orsaka lokal nekros. På grund av konstriktion i *vasa vasorum* med ökad permeabilitet i kärlväggen till följd kan det förekomma läckage av noradrenalin till omgivande vävnad runt venen där infusionen sker, vilket kan leda till bleknande vävnader, ibland utan uppenbar extravasation. I sällsynta fall kan detta utvecklas till fjällning, särskild vid infusion i benvener hos äldre patienter eller patienter med perifer kärlsjukdom. Om sådan blekning uppstår bör byte av infusionsställe övervägas, för att effekterna av lokal vasokonstriktion ska avta.

VIKTIGT – Antidot för ischemi orsakad av extravasation

För att förhindra fjällning och nekros i områden med extravasation har skett ska området infiltreras så snart som möjligt med 10 ml till 15 ml fysiologisk saltlösning innehållande 5 till 10 mg fentolamin, en alfablockerare. Använd en spruta med en tunn hypodermisk nål och injicera infiltrationslösningen liberalt över hela området, vilket kännetecknar sig som kall, hård och blek hud. Sympatikusblockad med fentolamin orsakar omedelbar och tydlig lokal hyperemisk förändring om området infiltreras inom 12 timmar. Fentolamin ska ges snarast möjligt efter att extravasation konstaterats och infusionen ska avbrytas.

Hjälpämnen

Ampuller innehållande 1 ml, 2 ml, 4 ml eller 5 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per ampull, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Varje ampull á 8 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 26,4 mg (1,12 mmol) natrium, motsvarande 1,32 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Varje ampull á 10 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 33 mg (1,40 mmol) natrium, motsvarande 1,65 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Olämpliga kombinationer

- Halogenerad flyktig anestetika: allvarlig ventrikulär arytmier (ökning av hjärtats retraherbarhet)
- Antidepressiva medel med imipramin: paroxysmal hypertension vilket kan leda till arytmier (inhibering av upptag av sympatomimetika i sympatiska fibrer)
- Adrenerga-serotonerga antidepressiva medel: paroxysmal hypertension vilket kan leda till arytmier (inhibering av upptag av sympatomimetika i sympatiska fibrer)
- Digitalisglykosider
- Levodopa

- Klorfenaminhydroklorid, tripeleennaminhydroklorid och desipramin: ökar noradrenalintoxiciteten signifikant
- Antihistaminer, eftersom vissa kan blockera upptaget av katekolaminer i perifer vävnad och öka toxiciteten av injicerat noradrenalin.

Användningen av pressoraminer tillsammans med cyklopropan, halotan, kloroform, enfluran eller andra halogenerade anestetika kan orsaka allvarliga hjärtarytmier. På grund av den ökade risken för ventrikelflimmer ska noradrenalin användas med försiktighet till patienter som får dessa eller andra hjärtsensibiliserande medel eller som uppvisar djupgående hypoxi eller hyperkapni.

Kombinationer som kräver försiktighet

- Icke-selektiva MAO-hämmare: ökar pressoraktiviteten i sympatomimetika, vanligen måttligt. Ska endast användas under noggrann medicinsk kontroll.
- Selektiva MAO-A-hämmare: risk för ökad pressorverkan genom extrapolering från icke-selektiva MAO-hämmare. Ska endast användas under noggrann medicinsk kontroll.
- Linezolid: risk för ökad pressorverkan genom extrapolering från icke-selektiva MAO-hämmare. Ska endast användas under noggrann medicinsk kontroll.

Noradrenalin ska ges med stor försiktighet till patienter som behandlas med MAO-hämmare, eller inom 14 dagar efter avslutad behandling med MAO-hämmare.

Effekten av noradrenalin kan förstärkas av guanetidin, guanadrel, reserpin, metyldopa eller tricykliska antidepressiva medel, amfetamin, doxapram, mazindol, rauwolfiaalkaloider.

Försiktighet ska iakttas när noradrenalin används tillsammans med alfa- och betablockerare eftersom det kan leda till svår hypertension.

Försiktighet ska iakttas när noradrenalin används tillsammans med sköldkörtelhormoner, hjärtglykosider och antiarytmika, eftersom de kan ge ökad effekt på hjärtat.

Ergotalkaloider (ergoloidmesylater, ergotamin, dihyrdoergotamin, ergometrin, metylergometrin och metysergid) eller oxytocin kan förstärka den kärlsammansdragande effekten.

Samtidig administrering av propofol och noradrenalin kan leda till propofolinfusionssyndrom (PRIS). Desmopressin eller vasopressin: den antidiuretiska effekten minskar. Litium minskar effekten av noradrenalin.

Noradrenalin infusionsvätskor får inte blandas med andra läkemedel (förutom de som nämns i avsnitt 6.6.)

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Noradrenalin kan påverka placental perfusion och inducera bradykardi hos fostret. Noradrenalin kan också utöva en kontraktileffekt på livmodern hos en gravid kvinna vilket kan leda till fosterasfyxi sent i graviditeten. Dessa potentiella risker för fostret ska därför vägas mot eventuella fördelar för modern.

Amning

Det är inte känt om detta läkemedel utsöndras i bröstmjolk. Eftersom många läkemedel utsöndras i bröstmjolk ska försiktighet iakttas om noradrenalin ges till en kvinna som ammar.

Fertilitet

Inga studier har genomförts för att samla in fertilitetsdata för noradrenalin.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ingen information finns tillgänglig. Körning och användning av maskiner rekommenderas därför inte.

4.8 Biverkningar

I tabell 2 listas biverkningar som har rapporterats efter behandling med noradrenalin. Dessa uppgifter har till övervägande del samlats in från spontanrapportering och beroende på svårigheten med att beräkna frekvenser från spontanrapportering har de listade biverkningarna frekvensen 'Ingen känd frekvens' (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras enligt organklass efter fallande frekvens.

Tabell 2 Spontanrapporterade biverkningar av noradrenalin

Organklass	Biverkningar
Psykiska störningar	Ångest, sömnlöshet, förvirring, svaghet, psykotiskt tillstånd
Centrala och perifera nervsystemet	Övergående huvudvärk, diarréer
Hjärtat	Bradykardi ¹ , arytmier, EKG-förändring, takykardi, kardiogen chock, taktsubokardiomyopati, hjärtklappning, ökad hjärtmuskelsammandragning på grund av den beta-adrenerga effekten på hjärtat (inotrop och kronotrop)
Blodkärl	Hypertension, perifer ischemi ² inklusive gangrän i extremiteter, minskad blodvolym vid långtidsanvändning, ischemisk skada på grund av potent kärlsammandragande verkan kan resultera i kalla och bleka extremiteter
Magtarmkanalen	Illamående, kräkningar
Hud och subkutan vävnad	Blekheter, ärrbildning i huden, blåaktig hudfärg, blodvallningar eller hudrodnad, hudutslag, nässelutslag eller klåda
Njurar och urinvägar	Urinretention
Andningsvägar, bröstorgän och mediastinum	Dyspné
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Extravasation, nekros vid injektionsstället

¹ Bradykardi, troligen till följd av att blodtrycket stiger

² Ischemia, på grund av potent kärlsammandragande verkan och vävnadshypoxi

Kontinuerlig administration av vasopressor för att bibehålla blodtryck i avsaknad av blodvolymersättning kan ge följande symtom:

- allvarlig perifer och visceral vasokonstriktion
- minskat renal blodflöde
- minskad urinproduktion
- hypoxi
- förhöjt serumlaktat.

Vid överkänslighet eller överdosering blir frekvensen högre av följande biverkningar: hypertension, ljuskänslighet, retrosternal smärta, smärta i svalget, blekheter, kraftig svettning och kräkningar.

Den vasopressiva effekten (till följd av den adrenerga effekten på kärlen) kan reduceras genom samtidig administrering av en alfablockerare (fentolaminmesilat) medan administrering av en betablockerare (propranolol) kan resultera i en lägre stimulerande effekt av läkemedlet på hjärtat och

ökad blodtryckshöjande effekt (genom minskad arteriell vidgning), vilket är resultatet från beta-1-adrenerg stimulering.

Förlängd administrering av en potent vasopressor kan resultera i plasmavolymsbrist, vilket ska kontinuerligt korrigeras med tillskott av vätska och elektrolyter. Om plasmavolymen inte korrigeras kan hypotensionen komma tillbaka när infusionen med noradrenalin avslutas, eller så kan blodtrycket bibehållas med risk för svår perifer och visceral vasokonstriktion med minskat blodflöde.

Hypertension kan förekomma, vilket kan vara förknippat med såväl bradykardi som huvudvärk och perifer ischemi, inklusive gangrän i extremiteterna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Överdoser kan resultera i huvudvärk, allvarlig hypotoni, reflektorisk bradykardi, kraftig ökning av det perifera motståndet samt minskad hjärtminutvolym. Detta kan åtföljas av kraftig huvudvärk, hjärnblödning, ljuskänslighet, retrosternal smärta, blekhet, feber, kraftig svettning, lungödem och kräkningar.

Behandling

I händelse av överdoser, vilket yttrar sig som kraftigt blodtrycksstegring, ska behandlingen sättas ut tills patientens tillstånd har stabiliserats.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: medel vid hjärtsjukdomar, andrenergika och dopaminergika medel, ATC-kod: C01CA03

Noradrenalin har en mycket kraftig effekt på alfareceptorer och en måttlig effekt på beta-1-receptorer. Noradrenalin orsakar generaliserad vasokonstriktion, med undantag för koronarkärnen som den utvidgas indirekt genom att öka syreförbrukningen. Detta resulterar i en kraftigare hjärtmuskelsammandragning och (i avsaknad av vagala hämningar) ökad hjärtfrekvens. Perifert motstånd ökar och diastoliskt och systoliskt tryck höjs.

De vasculära effekterna av noradrenalin i doser som normalt används kliniskt är resultatet från samtidig stimulering av alfa- och betaadrenerga receptorer i hjärtat och kärlsystemet. Förutom i hjärtat är dess verkan främst på alfareceptorer. Detta resulterar i en kraftigare hjärtmuskelsammandragning och (i avsaknad av vagala hämningar) ökad hjärtfrekvens. Perifert motstånd ökar och diastoliskt och systoliskt tryck höjs.

5.2 Farmakinetiska egenskaper

Det finns två stereoisomera av noradrenalin, den biologiskt aktiva L-isomeren är den som förekommer i Noradrenalin Kalceks 1 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Absorption

- Subkutant: Låg
- Oralt: Noradrenalin inaktiveras snabbt i mag-tarmkanalen efter oral administrering.
- Efter intravenös administrering har noradrenalin en halveringstid i plasma på 1 till 2 minuter.

Distribution

Noradrenalin försvinner snabbt ur plasman genom en kombination av cellåterupptagning och metabolism. Det passerar inte lätt genom blod-hjärnbarriären.

Metabolism

- Metylering genom katekol-O-metyltransferas
- Deaminering genom monoaminoxidas (MAO)
- Slutmetabolit från båda är 4-hydroxi-3-metoximandelsyra
- Intermediära metaboliter är till exempel normetanefrin och 3,4-dihydroximandelsyra.

Eliminering

Noradrenalin elimineras främst som glukuronid eller sulfatkonjugat av metaboliterna i urinen. Upp till 16 % av en intravenös dos utsöndras oförändrad i urinen som metylerade och deaminerade metaboliter i fria och konjugerade former.

Pediatrik population

Inga data om erfarenhet från farmakokinetiska studier i de pediatrika åldersgrupperna finns tillgängliga.

5.3 Prekliniska säkerhetsdata

De flesta biverkningar som kan hänföras till sympatomimetika härrör från den kraftiga stimuleringen av det sympatiska nervsystemet genom de olika adrenerga receptorererna.

Noradrenalin kan påverka placentaperfusion och inducera bradykardi hos fostret. Det kan också utöva en kontraktileffekt på livmodern vilket kan leda till fosterasfyxi sent i graviditeten.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid

Saltsyra (för pH-justering)

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Infusionslösningar som innehåller noradrenalin tartrat har rapporterats vara inkompatibla med följande substanser: järnsalter, alkalier och oxidationsmedel, barbiturater, klorfeniramin, klortiazid, nitrofurantoin, novobiocin, fenytoin, natriumbikarbonat, natriumjodid, streptomycin, sulfadiazin och sulfafurazol.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Öppnad ampuller: 18 månader

Hållbarhet efter öppnande av ampull

Den lösningen ska utspäddas omedelbart efter öppnandet.

Hållbarhet efter spädning

Kemisk och fysikalisk stabilitet efter spädning har visats under 48 timmar vid 25 °C och 2-8 °C efter spädning till 4 mg/liter och 40 mg/liter noradrenalin i 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning eller 50 mg/ml (5 %) glukoslösning, eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid lösning med 50 mg/ml (5 %) glukoslösning.

Ur mikrobiologiskt synpunkt ska utspädd lösning användas direkt. Om den utspädda lösningen inte används direkt är förvaringstider och förhållanden före användning användarens ansvar och bör normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2-8 °C, såvida inte spädningen har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvara ampullerna i ytterförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

1 ml, 2 ml, 4 ml, 5 ml, 8 ml eller 10 ml lösning i färglösa glasampuller med en brytpunkt. Ampullerna är förpackade i en insats och placerade i en kartong.

Förpackningsstorlekar: 5 eller 10 ampuller

Eventuellt kommer inta alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och annan hantering

Endast för engångsbruk. Ej använd lösning ska kasseras.

Lösningen ska kontrolleras visuellt före användning. Lösningen får inte användas om den innehåller partiklar. Använd inte infusionsvätskan om den har en brun färg.

Späd före användning med:

- 50 mg/ml (5 %) glukoslösning
- 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning
- 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning med 50 mg/ml (5 %) glukoslösning

Tillsätt antingen 2 ml koncentrat till 48 ml 50 mg/ml (5 %) glukoslösning (eller någon annan av de ovan nämnda spädningsvätskorna) för administrering med sprutpump, eller tillställ 20 ml koncentrat till 480 ml 50 mg/ml (5 %) glukoslösning (eller någon annan av de ovan nämnda spädningsvätskorna) för administrering med droppräknare. I bägge fall är den slutliga koncentrationen 40 mg/liter noradrenalin (vilket motsvarar 80 mg/liter noradrenalin tartrat). Spädningar andra än 40 mg/liter noradrenalin kan också användas (se avsnitt 4.2). Om spädningar andra än 40 mg/liter används, kontrollera uträkningen för infusionshastighet noggrant innan behandlingen påbörjas.

Läkemedlet är kompatibelt med infusionspåsar av polyvinylklorid (PVC), etylvinylacetat (EVA) och polyeten (PE).

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AS KALCEKS

Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Lettland

Tel.: +371 67083320

E-post: kalceks@kalceks.lv

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

37132

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNAND

Datum för det första godkännandet: 14.05.2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

08.10.2020