

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Noradrenaline Sintetica 0,1 mg/ml infuusioneste, liuos
Noradrenaline Sintetica 0,2 mg/ml infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Noradrenaline Sintetica 0,1 mg/ml

1 ml infuusionestettä, sisältää 0,2 mg noradrenaliinitartraattia vastaten 0,1 mg noradrenaliiniemästä.
Yksi 50 ml injektiopullo sisältää 10 mg noradrenaliinitartraattia vastaten 5 mg noradrenaliiniemästä.

Noradrenaline Sintetica 0,2 mg/ml

1 ml infuusionestettä, sisältää 0,4 mg noradrenaliinitartraattia vastaten 0,2 mg noradrenaliiniemästä.
Yksi 50 ml injektiopullo sisältää 20 mg noradrenaliinitartraattia vastaten 10 mg noradrenaliiniemästä.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

1ml infuusionestettä, sisältää 0,14 mmol (eli 3,3 mg) natriumia.

Yksi 50 ml injektiopullo sisältää 7,19 mmol (eli 165,3 mg) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos.

Kirkas väritön liuos.

pH 3,0–4,5.

Osmolariteetti: 250–350 mOsm/kg

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Käytetään hätätoimenpiteenä aikuisille verenpaineen kohottamiseen akuutin hypotension yhteydessä.

4.2 Annostus ja antotapa

Antotapa:

Laskimonsisäisesti.

Annostus:

Aikuiset

Aloituseros:

Aloituseros 70 kg painoiselle henkilölle on 0,4 mg/h – 0,8 mg/h noradrenaliinimästä (0,8 mg/h – 1,6 mg/h noradrenaliinitartraattia). Lääkäri voi halutessaan aloittaa infuusion pienemmällä annoksella 0,2 mg/h noradrenaliinimästä (0,4 mg/h noradrenaliinitartraattia).

Annostitrus:

Noradrenaliini-infuusion aloittamisen yhteydessä annos titrataan 0,05–0,1 mikrogrammaa/kg/min lisäyksinä (noreadrenaliinimästä) havaitun pressorivaikutuksen mukaan. Halutun normotension 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 tilan mukaan).

Noradrenaliini 0,1 mg/ml infuusioneste, liuos 50 ml injektiopullo sisältää 5 mg noradrenaliinimästä			
Potilaan paino	Annostus (mikrog/kg/min) noradrenaliinimästä	Annostus (mg/h) noradrenaliinimästä	Infuusionopeus (ml/h)
50 kg	0,05	0,15	1,5
	0,1	0,3	3
	0,25	0,75	7,5
	0,5	1,5	15
	1	3	30
60 kg	0,05	0,18	1,8
	0,1	0,36	3,6
	0,25	0,9	9
	0,5	1,8	18
	1	3,6	36
70 kg	0,05	0,21	2,1
	0,1	0,42	4,2
	0,25	1,05	10,5
	0,5	2,1	21
	1	4,2	42
80 kg	0,05	0,24	2,4
	0,1	0,48	4,8
	0,25	1,2	12
	0,5	2,4	24
	1	4,8	48
90 kg	0,05	0,27	2,7
	0,1	0,54	5,4
	0,25	1,35	13,5
	0,5	2,7	27
	1	5,4	54

Noradrenaliini 0,2 mg/ml infuusioneste, liuos 50 ml injektiopullo sisältää 10 mg noradrenaliinimästä			
Potilaan paino	Annostus (mikrog/kg/min) noradrenaliinimästä	Annostus (mg/h) noradrenaliinimästä	Infuusionopeus (ml/h)
50 kg	0,05	0,15	0,75
	0,1	0,3	1,5
	0,25	0,75	3,75
	0,5	1,5	7,5
	1	3	15
60 kg	0,05	0,18	0,9
	0,1	0,36	1,8
	0,25	0,9	4,5
	0,5	1,8	9
	1	3,6	18
70 kg	0,05	0,21	1,05
	0,1	0,42	2,1
	0,25	1,05	5,25
	0,5	2,1	10,5
	1	4,2	21
80 kg	0,05	0,24	1,2
	0,1	0,48	2,4
	0,25	1,2	6
	0,5	2,4	12
	1	4,8	24
90 kg	0,05	0,27	1,35
	0,1	0,54	2,7
	0,25	1,35	6,75
	0,5	2,7	13,5
	1	5,4	27

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta:

Kokemusta munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta ei ole.

lääkkäät potilaat:

Kuten aikuisilla, mutta ks. kohta 4.4.

Pediatriset potilaat:

Noradrenaliini Sintetica - valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu.

Hoidon kesto ja seuranta:

Noradrenaline Sintetica - hoitoa on jatkettava niin kauan kuin vasoaktiivinen lääkitys on tarpeen. Potilasta on seurattava huolellisesti koko hoidon ajan. Verenpainetta on seurattava huolellisesti koko hoidon ajan.

Hoidon lopettaminen:

Noradrenaline Sintetica - infuusiota on hidastettava asteittain, koska sen äkillinen keskeyttäminen saattaa aiheuttaa akuutin hypotension.

Antotapa:

Noradrenaliini-infuusioliuos annetaan laskimoon. Iskeemisen nekroosin välttämiseksi (iho, raajat) infuusiosta kanyyli on asetettava riittävän isoon laskimoon tai on käytettävä keskuslaskimokatetria.

Infuusio on annettava kontrolloidulla nopeudella joko ruiskupumppua, infuusiopumppua tai tippalaskinta käyttäen.

Valmistetta ei saa laimentaa ennen käyttöä: se toimitetaan käyttövalmiina.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Veren epänormaalin pienestä tilavuudesta (hypovolemia) johtuva hypotensio.
- Pressoriamiinien käyttö syklopropani- tai halotaanianestesian aikana on vasta-aiheista, koska siitä voi aiheutua vakavia sydämen rytmihäiriöitä, kuten kammiovärinää.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Noradrenaline Sintetica - valmistetta saa antaa vain valmisteen käyttöön perehtynyt terveydenhuollon ammattilainen.

Varoitukset

- Noradrenaliini on vasta-aiheinen hypotensiivisillä potilailla hypovolemian takia. Noradrenaliinia voidaan kuitenkin harkita lyhytaikaisena hätätoimenpiteenä sepel- ja aivovaltimoiden verensaannin varmistamiseksi, kunnes normaali veri- tai liuosinfuusio päästään aloittamaan.
- Noradrenaliinia tulee käyttää vain yhdessä sopivan veren tilavuutta korvaavan hoidon kanssa.
- Noradrenaliinia infusoitaessa verenpainetta ja infuusionopeutta on tarkkailtava säännöllisesti hypertension välttämiseksi.
- Injektiona annettavat valmisteet on aina tarkastettava silmämääräisesti eikä niitä saa käyttää, jos valmisteessa havaitaan hiukkasia tai värinmuutos.
- Ekstravasaation vaara:
Infuusikohtaa on tarkkailtava usein esteettömän virtauksen varmistamiseksi ja ekstravasaation välttämiseksi, sillä liuoksen joutuminen suonen ulkopuolelle voi aiheuttaa kudosten nekroosia. Suonen seinämän supistumisen ja lisääntyneen läpäisevyyden seurauksena noradrenaliinia saattaa päästä tihkumaan suonta ympäröiviin kudoksiin. Tästä voi aiheutua kudosten vaalenemista, joka ei johdu varsinaisesta ekstravasaatiosta. Jos tällaista vaalenemista ilmenee, on harkittava infuusio kohdan vaihtamista paikallisten vasokonstriktiovaikutusten rauhoittamiseksi.

Ekstravasaatiosta aiheutuneen iskemian hoito:

Valmisteen vuotaminen suonen ulkopuolelle tai suonen ulkopuolinen injektio voi aiheuttaa kudosten tuhoutumista lääkeaineen verisuonille aiheuttaman vasokonstriktiovaikutuksen seurauksena. Injektioalue on tällöin huuhdeltava mahdollisimman nopeasti 10–15 millilitralla fysiologista suolaliuosta, jossa on 5–10 milligrammaa fentolamiinimesyylaattia. Huuhteluun on käytettävä ohuella neulalla varustettua ruiskua paikallisinjektiona.

Käyttöön liittyvät varotoimet

On oltava varovainen ja noudatettava ehdottomasti käyttöaihetta, jos kyseessä on:

- Sydämen vasemman kammion merkittävä toimintahäiriö akuutin hypotension yhteydessä. Tukihoito on aloitettava heti diagnostisen arvioinnin yhteydessä. Noradrenaliinia tulee käyttää vain potilailla, joilla on kardiogeeninen shokki ja vaikeahoitoinen hypotensio, erityisesti jos systeemiverenkierron vastus on kohonnut. Erityistä varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on tromboosi sepelvaltimossa, suoliliepeessä tai ääreisverisuonessa, koska noradrenaliini saattaa pahentaa iskemiaa ja laajentaa infarktialuetta. Hypotensiivisten potilaiden hoidossa on noudatettava samaa varovaisuutta myös sydäninfarktin jälkeen, samoin kuin silloin, jos potilas sairastaa Prinzmetalin anginaa.
- Jos hoidon aikana ilmenee sydämen rytmihäiriöitä, annostusta on pienennettävä.
- Varovaisuutta suositellaan noudattamaan potilailla, joilla on kilpirauhasen liikatoiminta tai diabetes.
- Lääkät potilaat saattavat olla erityisen herkkiä noradrenaliinin vaikutuksille.

Noradrenaliinin perfuusion yhteydessä verenpainetta ja sydämen sykettä on seurattava jatkuvasti.

Voimakkaiden vasopressoreiden pitkäkestoinen anto saattaa aiheuttaa plasman volyyminvajetta, mikä on jatkuvasti korjattava asianmukaisella neste- elektrolyyttikorvaushoidolla. 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 kudospertuusion väheneminen, mistä seuraa kudoshypoksia ja maitohappoasidoosi sekä mahdollisia iskeemisiä vaurioita.

Vasopressorivaikutus (joka johtuu adrenergisestä vaikutuksesta suonissa) voi vähentyä, jos samaan aikaan annetaan alfasalpaajaa. Beetasalpaajan antaminen puolestaan voi vähentää valmisteen stimuloivaa vaikutusta sydämeen ja lisätä hypertensiivistä vaikutusta (vähentämällä valtimoiden laajenemista). Tämä johtuu beeta-1-adrenergisestä stimulaatiosta.

Jos on välttämätöntä antaa samanaikaisesti noradrenaliinia ja täysverta tai plasmaa, jälkimmäinen on annettava erillisenä infuusiona.

Tämä lääkevalmiste sisältää 165,3 mg natriumia 50 ml ampullia kohti, mikä vastaa 8,3% WHO:n

suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhdistelmät, joita ei suositella

- Höyrystyvät halogenoidut anesteetit: vakava kammioarytmia (lisääntynyt sydämen ärtyvyys).
- Imipramiinia sisältävät masennuslääkkeet: kohtauksittainen hypertensio, johon liittyy rytmihäiriöiden mahdollisuus (sympatomimeettien pääsy sympaattisiin hermosäikeisiin estyy).
- Serotonergiset ja adrenergiset masennuslääkkeet: kohtauksittainen hypertensio, johon liittyy rytmihäiriöiden mahdollisuus (sympatomimeettien pääsy sympaattisiin hermosäikeisiin estyy).

Varovaisuutta edellyttävät yhdistelmät:

- Epäselektiiviset MAO-estäjät: sympatomimeettien pressorivaikutuksen voimistuminen. Vaikutus on voimakkuudeltaan yleensä kohtalainen. Käyttö edellyttää lääkärin tarkkaa valvontaa.
- Selektiiviset MAO-A-estäjät: ei-selektiivisistä MAO-estäjistä ekstrapoloituna pressorivaikutuksen voimistumisen vaara. Käyttö edellyttää lääkärin tarkkaa valvontaa.
- Linetsolidi: ei-selektiivisistä MAO-estäjistä ekstrapoloituna pressorivaikutuksen voimistumisen vaara. Käyttö edellyttää lääkärin tarkkaa valvontaa.

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä noradrenaliinia beetasalpaajien kanssa, koska se voi aiheuttaa vakavan hypertension.

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä noradrenaliinia seuraavien lääkeaineiden kanssa, koska ne saattavat voimistaa vaikutusta sydämeen: kilpirauhashormonit, sydänglykosidit, rytmihäiriölääkkeet. Torajyväalkaloidit ja oksitosiini voivat voimistaa vasopressori- ja vasokonstriktivista vaikutusta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Noradrenaline Sintetica 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

Tietoja Noradrenaline Sintetica - valmisteen käytöstä imetyksen aikana ei ole.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei mainittu.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten yleisyyttä ei voida arvioida käytettävissä olevien tietojen perusteella.

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus
Psyykkiset häiriöt	Ahdistuneisuus, unettomuus, sekavuus, heikotus, psykoottinen tila
Hermosto	Päänsärky, vapina
Silmät	Akuutti glaukooma (hyvin yleinen potilailla, joilla on ahdaskulmaisuuksien aiheuttama rakenteellinen alttius).
Sydän	Takykardia, bradykardia (todennäköisesti reflektorisen verenpaineen nousun seurauksena), rytmihäiriöt, sydämentykytys, sydämeen kohdistuvasta beeta-adrenergisesta vaikutuksesta (inotrooppinen ja kronotrooppinen) johtuva sydänlihaksen supistumiskyvyn kasvu, akuutti sydämen vajaatoiminta, stressikardiomyopatia.
Verisuonisto	Kohonnut valtimopaine ja kudoshypoksia, voimakkaasta vasokonstriktiovaikutuksesta aiheutuva iskeeminen vaurio voi aiheuttaa raajojen ja kasvojen kylmyyttä ja kalpeutta (myös raajakuoliot mahdollisia).
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengitysvaje tai hengitysvaikeus, hengenahdistus
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi, oksentelu.
Munuaiset ja virtsatiet	Virtsaumpi.
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Pistoskohdan mahdollinen ärsytys ja nekroosi.

Vasopressorin jatkuva antaminen verenpaineen ylläpitämiseksi ilman veren tilavuutta korvaavaa hoitoa saattaa aiheuttaa seuraavia oireita:

- vakava perifeerinen ja viskeraalinen vasokonstriktio
 - munuaisten verenvirtauksen heikkeneminen
 - virtsanerityksen heikkeneminen
 - hypoksia
- serumin laktaattipitoisuuden kohoaminen.

Seuraavia vaikutuksia voi esiintyä useammin yliherkkyyden tai yliannostuksen yhteydessä: hypertensio, valonarkuus, rintalastantakainen kipu, nielun kipu, kalpeus, voimakas hikoilu ja oksentelu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

Yliannostus voi aiheuttaa vaikeaa hypertensiota, reflektorista bradykardiaa, huomattavaa ääreisvastuksen lisääntymistä ja sydämen minuuttitilavuuden pienenemistä. Näihin oireisiin saattaa liittyä voimakasta päänsärkyä, valonarkuutta, rintalastantakaista kipua, kalpeutta, voimakasta hikoilua ja oksentelua. Yliannostustapauksessa hoito on keskeytettävä ja ryhdyttävä tarvittaviin korjaaviin hoitotoimiin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Adrenergiset ja dopaminergiset lääkeaineet, ATC-koodi: C01CA03

Vaikutusmekanismi

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

Tällöin sydänlihaksen supistusvoima kasvaa (ja kun vagaalinen estovaikutus jää pois, myös sydämen syke kiihtyy). Ääreisvastus kasvaa ja diastolinen sekä systolinen verenpaine kohoavat.

Kliininen teho ja turvallisuus

Verenpaineen nousu saattaa aiheuttaa reflektorisesti sydämen syketaajuuden hidastumisen. Verisuonten supistuminen saattaa vähentää verenvirtausta munuaisissa, maksassa, ihossa ja sileissä lihaksissa. Verisuonten paikallinen supistuminen saattaa aiheuttaa hemostaasin ja/tai nekroosin. Vaikutus verenpaineeseen häviää 1–2 minuutin kuluttua infuusion päättymisen jälkeen.

5.2 Farmakokineetiikka

Noradrenaliinilla on kaksi stereoisomeeria. Noradrenaline Sintetica - infuusionesteessä, liuos, on biologisesti aktiivista L-isomeeria.

Imeytyminen:

- Ihonalainen: heikko
- Oraalinen: suun kautta annettu noradrenaliini inaktivoituu nopeasti maha-suolikanavassa.
- Laskimoon annetun noradrenaliinin puoliintumisaika plasmassa on noin 1–2 minuuttia.

Jakautuminen:

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

Biotransformaatio:

- Katekolioksimetyylitransferaasin aikaansaama metylaatio
- Monoamiinioksydaasin (MAO) aikaansaama deaminaatio
- Molempien lopullinen aineenvaihduntatuote on 4-hydroksi-3-metoksimantelihappo
- Metabolian välituotteita ovat normetanefriini ja 3,4-dihydroksimantelihappo.

Eliminaatio:

Noradrenaliini eliminoituu pääasiassa metaboliittien glukuronidi- tai sulfaattikonjugaatteina virtsaan.

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 kohdun supistumisen ja aiheuttaa sikiölle asfyksiaa raskauden loppuvaiheen aikana.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi

Kloorivetyhappo 1 N (pH:n säätämiseen)

Injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Noradrenaline Sintetica - valmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

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

6.3 Kesto aika

18 kuukautta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Noradrenaline Sintetica 0,1 mg/1 ml

Kirkkaasta värittömästä tyyppin I lasista valmistettu, yksittäispakattu, 50 ml infuusionestettä sisältävä injektio-pullo, joka on suljettu bromobutyylitulpalla ja alumiinisella repäisysinetillä ja jossa on tarraetiketti.

Noradrenaline Sintetica 0,2 mg/1 ml

Kirkkaasta värittömästä tyyppin I lasista valmistettu, yksittäispakattu, 50 ml infuusionestettä sisältävä injektio-pullo, joka on suljettu bromobutyylitulpalla ja alumiinisella repäisysinetillä ja jossa on tarraetiketti.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Noradrenaline Sintetica infuusioneste, liuos, on valmiiksi laimennettu ja käyttövalmis. Se on käytettävä laimentamatta sopivan ruiskun avulla. Sopiva ruisku on joko ruiskupumppu, infuusiopumppu tai tippalaskin, jolla pystytään annostelemaan tarkasti ja yhtenäisesti pienin määritetty määrä tarkasti kontrolloidulla infuusionopeudella kohdassa 4.2 esitettyjen annostitusohjeiden mukaisesti.

Tätä lääkettä ei pidä käyttää, jos liuoksen väri on tummempi kuin vaaleankellertävä tai vaaleanpunertava tai jos siinä on saostumaa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sintetica GmbH
Albersloher Weg 11
48155 Münster
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Noradrenaline Sintetica 0,1 mg/1 ml: 35804

Noradrenaline Sintetica 0,2 mg/1 ml: 35805

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.11.2020