

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 noradrenaliiniemästä (0,8 mg/h – 1,6 mg/h noradrenaliinitartraattia). Lääkäri voi halutessaan aloittaa infuusion pienemmällä annoksella 0,2 mg/h noradrenaliiniemästä (0,4 mg/h noradrenaliinitartraattia).

Annostitraus:

Noradrenaliini-infuusion aloittamisen yhteydessä annos titrataan 0,05–0,1 mikrogrammaa/kg/min lisäyksinä (noreadrenaliiniemästä) 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.

Ikäkkäät 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 sepele- 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.
- Eksravasaation vaara:
Infuusiokohtaa on tarkkailtava usein esteettömän virtauksen varmistamiseksi ja ekstravasaation välttämiseksi, sillä liuoksen joutuminen suonen ulkopuolelle voi aiheuttaa kudoksetuhoja. Suonen seinämän supistumisen ja lisääntyneen läpäisevyyden seurauksena noradrenaliinia saattaa päästä tiukkaan suonta ympäröiviin kudoksiin. Tästä voi aiheutua kudosten vaalenemista, joka ei johdu varsinaisesta ekstravasaatiosta. Jos tällaista vaalenemista ilmenee, on harkittava infuusiokohdan 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 potilaille, 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 Prinzmetal'n anginaa.
- Jos hoidon aikana ilmenee sydämen rytmihäiriöitä, annostusta on pienennettävä.
- Varovaisuutta suositellaan noudattamaan potilaille, joilla on kilpirauhasen liikatoiminta tai diabetes.
- Iäkkäät potilaat saattavat olla erityisen herkkiä noradrenalinin vaikutuksille.

Noradrenaliinin perfuusion yhteydessä verenpainetta ja sydämen sykettä on seurattava jatkuvasti. Voimakkaiden vasopressoreiden pitkäkestoinen anto saattaa aiheuttaa plasman volyyminivajetta, 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 maitohapposidoosi 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 vasokonstriktiivista 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 koneidenkäyttökykyyn

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 ahdaskulmaisuuuden 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	Virtsauampi.
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
- seerumin 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. 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

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 lääkkeaineet, 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, novobiosiini, fenytoiini, natriumbikarbonaatti, natriumjodidi, streptomysiini.

6.3 Kesto aika

18 kuukautta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.
Ei saa jäätyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Noradrenaline Sintetica 0,1 mg/1 ml

Kirkkaasta värittömästä tyypin I lasista valmistettu, yksittäispakattu, 50 ml infuusionestettä sisältävä injektiopullo, joka on suljettu bromobutyylitulpalla ja alumiinisella repäisysinetillä ja jossa on tarraetiketti.

Noradrenaline Sintetica 0,2 mg/1 ml

Kirkkaasta värittömästä tyypin I lasista valmistettu, yksittäispakattu, 50 ml infuusionestettä sisältävä injektiopullo, joka on suljettu bromobutyylitulpalla ja alumiinisella repäisysinetillä ja jossa on tarraetiketti.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle 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 määritely

määrä tarkasti kontrolloidulla infuusionopeudella kohdassa 4.2 esitettyjen annostitusohjeiden mukaisesti.

Tätä lääkettä ei pidä käyttää, jos liuksen 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: 23/09/2019

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 17/03/2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.06.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Noradrenaline Sintetica 0,1 mg/ml infusionsvätska, lösning.
Noradrenaline Sintetica 0,2 mg/ml infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Noradrenaline Sintetica 0,1 mg/ml

1 ml infusionsvätska, lösning innehåller 0,2 mg noradrenalintratartrat motsvarande 0,1 mg noradrenalinbas. En 50 ml-flaska innehåller 10 mg noradrenalintratartrat motsvarande 5 mg noradrenalinbas.

Noradrenaline Sintetica 0,2 mg/ml

1 ml infusionsvätska, lösning innehåller 0,4 mg noradrenalintratartrat motsvarande 0,2 mg noradrenalinbas. En 50 ml-flaska innehåller 20 mg noradrenalintratartrat motsvarande 10 mg noradrenalinbas.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

En ml infusionsvätska, lösning innehåller 0,14 mmol (eller 3,3 mg) natrium.

En 50 ml-flaska innehåller 7,19 mmol (eller 165,3 mg) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning.

Klar, färglös lösning.

pH-värde 3,0-4,5.

Osmolaritet: 250-350 mOsm/kg

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Indicerat för användning hos vuxna som akutåtgärd för normalisering av blodtrycket vid akut hypotension.

4.3 Dosering och administreringsätt

Administreringsväg:

För intravenös användning.

Dosering:

Vuxna

Initialdos:

Initialdosen för en patient som väger 70 kg bör vara mellan 0,4 mg/tim till 0,8 mg/tim noradrenalinbas (0,8 mg/tim till 1,6 mg/tim noradrenalintrartrat). Vissa läkare kan föredra att börja med en lägre dos om 0,2 mg/tim noradrenalinbas (0,4 mg/tim noradrenalintrartrat).

Titring av dosen:

När infusionen av noradrenalin har upprättats bör dosen titreras i steg om 0,05-0,1 µg/kg/min av noradrenalinbas utifrån den observerade effekten på blodtrycket. Det föreligger stor individuell variation vad gäller vilken dos som behövs för att uppnå och bibehålla önskat blodtryck. Målet bör vara att åstadkomma ett lågt normalt systoliskt blodtryck (100-120 mm Hg) eller att uppnå ett lämpligt medelvärde av arteriellt blodtryck (högre än 65-80 mm Hg – beroende på patientens tillstånd).

Noradrenaline Sintetica 0,1 mg/ml infusionsvätska, lösning 50 ml-flaska med 5 mg noradrenalinbas			
Patientens vikt	Dosering (µg/kg/min) noradrenalinbas	Dosering (mg/timme) noradrenalinbas	Infusions hastighet (ml/timme)
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

Noradrenaline Sintetica 0,2 mg/ml infusionsvätska, lösning 50 ml-flaska med 10 mg noradrenalinbas			
Patientens vikt	Dosering ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) noradrenalinbas	Dosering (mg/timme) noradrenalinbas	Infusions hastighet (ml/timme)
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

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion:

Det finns ingen erfarenhet av behandling av patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion.

Äldre:

Behandling som för vuxna, men se avsnitt 4.4.

Pediatrik population:

Säkerhet och effekt av Noradrenaline Sintetica hos barn och ungdomar har inte fastställts.

Behandlingslängd och övervakning:

Behandlingen med Noradrenaline Sintetica ska fortsätta så länge patienten behöver en vasoaktiv läkemedelsbehandling. Patienten bör övervakas noggrant under hela behandlingen. Blodtrycket bör övervakas noggrant under hela behandlingen.

Utsättande av behandling:

Infusionen med Noradrenaline Sintetica bör successivt trappas ned då abrupt utsättande kan leda till akut hypotension.

Administrerings sätt:

Noradrenaline Sintetica infusionsvätska, lösning administreras intravenöst. För att undvika ischemisk nekros (hud, extremiteter) ska infusionen ges via en kanyl i en tillräckligt stor ven, eller via CVK.

Infusionshastigheten ska kontrolleras med hjälp av en sprutpump, infusionspump eller en droppräknare.

Infusionsvätska, lösning ska inte spädas före användning: den är färdig att användas.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Hypotension på grund av liten blodvolym (hypovolemi).
- Användning av pressoraminer samtidigt som anestetika med cyklopropan och halotan är kontraindicerat eftersom det kan orsaka allvarliga hjärtrytmrubbningar, inklusive kammarflimmer

4.4 Varningar och försiktighet

Noradrenaline Sintetica ska endast administreras av hälso- och sjukvårdspersonal som känner till dess användningsområde väl.

Varningar

- Noradrenalin är kontraindicerat hos patienter med hypotension orsakat av hypovolemi. Det kan dock övervägas som kortvarig akut åtgärd för att upprätthålla blodflödet till hjärt- och hjärnartärer tills blod- eller vätskeinfusion kan påbörjas.
- Noradrenalin ska endast användas i kombination med en lämplig blodvolymsersättare.
- Vid infusion av noradrenalin ska blodtrycket och flödet kontrolleras regelbundet för att undvika hypertension.
- Produkter som injiceras ska alltid inspekteras visuellt och får inte användas om partiklar eller färgförändringar upptäcks.
- Extravasationsrisk:
Infusionsstället bör kontrolleras ofta för att säkerställa att flödet är fritt. Försiktighet ska iakttas för att undvika extravasation som kan orsaka nekros i vävnaderna kring venen där administreringen sker. På grund av vasokonstriktionen av venväggen med ökad genomtränglighet kan det förekomma läckage av noradrenalin till omgivande vävnad runt venen där infusionen sker, vilket kan leda till bleknande vävnader som inte beror på uppenbar extravasation. Om sådan blekning uppstår bör byte av infusionsställe övervägas, för att effekterna av lokal vasokonstriktion ska avta.

Behandling av ischemi orsakad av extravasation:

Extravaskulärt läckage av produkten eller administrering utanför venen kan leda till vävnadsförstörelse på grund av läkemedlets kärksammandragande effekt. Om det inträffar måste administrationsområdet omedelbart spolras med 10 till 15 ml fysiologisk saltlösning innehållande 5 till 10 mg fentolaminmesilat. För detta syfte är det nödvändigt att använda en spruta med tunn nål och injicera lokalt.

Försiktighet

Särskild försiktighet bör iaktas hos patienter med:

- allvarlig vänsterkammardysfunktion förknippad med akut hypotension. Stödbehandling ska sättas in tillsammans med diagnostisk evaluering. Noradrenalin ska vara förbehållet patienter med kardiogen chock och refraktär hypotension, speciellt de som inte har förhöjt systemiskt kärlmotstånd. Extra försiktighet ska iaktas hos patienter med koronar, mesenterial eller perifer vaskulär trombos, eftersom noradrenalin kan förvärra ischemi och utöka infarktområdet. Liknande försiktighet bör iaktas hos patienter med hypotension efter hjärtinfarkt och hos patienter med Prinzmetals angina.
- Om hjärtrytmrubbningar uppstår under behandlingen måste dosen minskas.
- Försiktighet bör iaktas hos patienter med hypertyreos eller diabetes.
- Äldre patienter kan vara särskilt känsliga för effekterna av noradrenalin.

Vid perfusion av noradrenalin måste blodtryck och hjärtfrekvens övervakas kontinuerligt.

Förlängd administrering av en potent vasopressor kan resultera i plasmavolymlöshet, vilket bör korrigeras kontinuerligt med tillskott av lämplig vätska och elektrolyter. Om plasmavolymlösheten inte korrigeras kan hypotension åter uppträda 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.

Den kärlsammandragande effekten (orsakad av den adrenerga aktiviteten i kärlen) kan reduceras med hjälp av samtidig administrering av alfa-blockerare, medan administrering av beta-blockerare kan ge en minskning av läkemedlets stimulerande effekt på hjärtat och öka den blodtryckshöjande effekten (genom reducering av artärutvidgningen) på grund av beta-1-adrenerg stimulering.

Om det blir nödvändigt att administrera noradrenalin samtidigt som helblod eller plasma måste de senare administreras i ett separat dropp.

Det här läkemedlet innehåller 165,3 mg natrium per 50 ml-flaska, vilket motsvarar 8,3 % av det dagliga intaget på 2 g natrium för en vuxen person, enligt WHO:s rekommendationer.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Olämpliga kombinationer

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

Kombinationer som kräver försiktighet

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

Försiktighet ska iaktas när noradrenalin används tillsammans med beta-blockerare eftersom det kan leda till svår hypertension.

Försiktighet ska iaktas när noradrenalin används tillsammans med sköldkörtelhormoner, hjärtglykosider eller antiarytmika, eftersom detta kan ge förstärkt effekt på hjärtat. Ergotalkaloider och oxytocin kan förstärka den kärlsammandragande effekten.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Noradrenaline Sintetica kan påverka placentaperfusion och inducera bradykardi hos fostret. Det kan också utöva en kontraktill effekt på livmodern hos en gravid kvinna vilket kan leda till fosterasfyxi sent i graviditeten. Dessa potentiella risker för fostret bör därför vägas mot möjliga fördelar för kvinnan.

Amning

Det finns ingen tillgänglig information om användning av Noradrenaline Sintetica under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.9 Biverkningar

Förekomsten av dessa biverkningar kan inte beräknas utifrån tillgängliga data.

Klassificering av organsystem	Biverkningar
Psykiska störningar	Ångest, sömnlöshet, förvirring, svaghet, psykotiskt tillstånd.
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, darrningar
Ögon	Akut glaukom (mycket vanligt hos patienter som är anatomiskt predisponerade för trång/sluten iridokorneal vinkel)
Hjärtat	Takykardi, bradykardi (troligen reflektoriskt orsakat av att blodtrycket stiger), arytmier, hjärtklappning, ökad hjärtmuskelsammandragning på grund av den beta-adrenerga effekten på hjärtat (inotrop och kronotrop), akut otillräcklig hjärtfunktion, stresskardiomyopati.
Blodkärl	Arteriell hypertension och vävnadshypoxi, ischemisk skada (inklusive gangrän på extremiteterna) på grund av potent kärlsammandragande verkan kan resultera i kalla och bleka extremiteter och ansikte.
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Andningsinsufficiens eller andningssvårighet, dyspné
Magtarmkanalen	Illamående, kräkningar
Njurar och urinvägar	Urinretention
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Risk för irritation och nekros vid injektionsområdet,

Kontinuerlig administration av kärlsammandragande medel för att bibehålla blodtryck utan samtidig administrering av blodvolymersättning kan ge följande symtom:

- allvarlig perifer eller visceral vasokonstriktion
- minskat blodflöde till njurarna
- minskad urinproduktion
- hypoxi
- förhöjt serumlaktat

Vid överkänslighet eller överdosering kan frekvensen av följande biverkningar öka: hypertension, fotofobi, retrosternal smärta, smärta i svalget, blekhet, intensiv svettning och kräkning.

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

4.9 Överdoser

Överdoser kan resultera i allvarlig hypertoni, reflektorisk bradykardi, kraftig ökning av det perifera motståndet samt minskad hjärtminutvolym. Detta kan åtföljas av kraftig huvudvärk, fotofobi, retrosternal smärta, blekhet, intensiv svettning och kräkning. I händelse av överdoser ska behandlingen sättas ut och lämplig korrigerande behandling påbörjas

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Adrenerga och dopaminerga medel, ATC-kod: C01CA03

Verkningsmekanism

Den vaskulära effekten av de doser som normalt används kliniskt är resultatet av samtidig stimulering av alfa- och beta-adrenerga receptorer i hjärtat och kärlsystemet. Förutom i hjärtat sker denna verkan främst på alfa-receptorer.

Farmakodynamisk effekt

Detta leder till ökad kraft (samt, vid avsaknad av vagala hämningar, ökad frekvens) i hjärtmuskulaturkontraktionen. Perifert motstånd ökar och diastoliskt och systoliskt tryck höjs.

Klinisk effekt och säkerhet

Det ökade blodtrycket kan medföra en reflexsänkning av hjärtfrekvensen. Vasokonstriktion kan medföra minskat blodflöde i njurar, lever, hud och glatt muskulatur. Lokal vasokonstriktion kan orsaka hemostas och/eller nekros.

Effekten på blodtrycket upphör 1-2 minuter efter avslutad infusion.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Det finns två stereoisomerer av noradrenalin. Noradrenalin Sintetica infusionsvätska, lösning innehåller den biologiskt aktiva L-isomeren.

Absorption:

- Subkutant: låg
- Oralt: noradrenalin inaktiveras snabbt i mag-tarmsystemet efter oral administrering
- Efter intravenös administrering har noradrenalin en plasmatiske halveringstid på cirka 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)
- Slutmetaboliter från båda är 4-hydroxi-3-metoximandesyra
- Intermediära metaboliter är till exempel normetanefrin och 3,4-dihydroximandesyra.

Eliminering:

Noradrenalin elimineras främst som glukuronid eller sulfatkonjugat av metaboliterna i urinen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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 1 N (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Noradrenaline Sintetica får inte blandas med andra läkemedel.

Infusionslösningar som innehåller noradrenalintratt har rapporterats vara inkompatibla med följande ämnen: alkalier och oxidationsmedel, barbiturater, klorfeniramin, klortiazid, nitrofurantoin, novobiocin, fenytoin, natriumbikarbonat, natriumjodid, streptomycin.

6.3 Hållbarhet

18 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.6 Förpackningstyp och innehåll

Noradrenaline Sintetica 0,1 mg/1 ml

Typ I-glasflaska i klart, färglöst glas med bromobutylpropp och avrivningslock av aluminium som innehåller 50 ml infusionsvätska, lösning. Med självhäftande etikett. Styckförpackad.

Noradrenaline Sintetica 0,2 mg/1 ml

Typ I-glasflaska i klart, färglöst glas med bromobutylpropp och avrivningslock av aluminium som innehåller 50 ml infusionsvätska, lösning. Med självhäftande etikett. Styckförpackad.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Noradrenaline Sintetica infusionsvätska, lösning är redan spädd och färdig att användas. Läkemedlet ska användas utan spädning. Det ska användas med lämplig spruta, antingen sprutpump, infusionspump eller droppräknare som tillåter exakt och kontinuerlig administrering av den specificerade minimivolymer i en strikt kontrollerad infusionstakt i enlighet med instruktionerna för titrering av dosen som anges i avsnitt 4.2.

Läkemedlet ska inte användas om lösningen är mörkare än svagt gul eller rosa, eller om den innehåller utfällning.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sintetica GmbH
Albersloher Weg 11
48155 Münster
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Noradrenaline Sintetica 0,1 mg/1 ml: 35804

Noradrenaline Sintetica 0,2 mg/1 ml: 35805

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2019-09-23

Datum för den senaste förnyelsen: 2021-03-17

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

21.06.2022