

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Noradrenalin Fresenius Kabi 1 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml infuusiokonsentraattia sisältää 1 mg:n noradrenaliiniemästä, mikä vastaa 2 mg:aa noradrenaliinitartraattia.

Ampullin koostumus esitetään seuraavassa taulukossa:

Infuusiokonsentraatin määrä	Noradrenaliiniemäksen määrä	Noradrenaliinitartraatin määrä
1 ml	1 mg	2 mg
4 ml	4 mg	8 mg
5 ml	5 mg	10 mg
8 ml	8 mg	16 mg
10 ml	10 mg	20 mg

Suosituksen mukaan laimennettuna 1 ml sisältää 40 mikrogrammaa noradrenaliiniemästä, mikä vastaa 80 mikrogrammaa noradrenaliinitartraattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Tämä lääkevalmiste sisältää 3,4 mg natriumia per ml.

8 ml infuusiokonsentraattia sisältää 27,2 mg natriumia.

10 ml infuusiokonsentraattia sisältää 34 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

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

pH: 3,0–4,0

Osmolariteetti: noin 300 mOsm/l

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Noradrenalin Fresenius Kabi -valmistetta käytetään aikuisille hätätoimenpiteenä verenpaineen kohottamiseen akuutin hypotension yhteydessä.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

##### *Aikuiset*

Kohdassa 6.6 annettujen ohjeiden mukaisesti laimennetun käyttövalmiin infuusioliuoksen pitoisuus on 40 mg/l noradrenaliiniemästä (80 mg/l noradrenaliinitartraattia).

Lääkäri voi harkintansa mukaan käyttää myös muun vahvuisia laimennoksia. Jos käytetään muuta laimennosta kuin 40 mg/l, infuusionopeuslaskelmat on tarkistettava huolellisesti ennen hoidon aloittamista.

*Infuusionopeus hoitoa aloitettaessa:*

Infuusion aloitusnopeus on 10–20 ml/h (0,16–0,32 ml/min). Tämä vastaa noradrenaliiniemästä 0,4 mg/h–0,8 mg/h (noradrenaliinitartraattia 0,8 mg/h–1,6 mg/h).

Lääkäri voi halutessaan aloittaa infuusion hitaammalla nopeudella, jolloin nopeus on 5 ml/h (0,08 ml/min), mikä vastaa noradrenaliiniemästä 0,2 mg/h (noradrenaliinitartraattia 0,4 mg/h).

*Annostitus:*

Noradrenaliini-infuusion aloittamisen jälkeen annos titrataan 0,05–0,1 mikrogrammaa/kg/min lisäyksinä (noradrenaliiniemästä) havaitun pressorivaikutuksen mukaan. 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).

*Taulukko 1* Noradrenaliini-infuusio-liuoksen annostitus

<b>Noradrenaliini-infuusio-liuos</b>			
<b>40 mg/l (40 mikrog/ml) noradrenaliiniemästä</b>			
Potilaan paino	Annostus (mikrog/kg/min) noradrenaliiniemästä	Annostus (mg/h) noradrenaliiniemästä	Infuusionopeus (ml/h)
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*

Noradrenaliini-infusioita jatketaan, kunnes verenpaine ja kudospesuusio pysyvät riittävinä ilman hoitoa. Potilasta on seurattava huolellisesti koko noradrenaliinihoidon ajan.

Noradrenaliinia saa antaa vain valmisteen käyttöön perehtynyt terveydenhuollon ammattilainen, jolla on asianmukainen välineistö potilaan riittävää seuranta varten.

#### *Hoidon lopettaminen*

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

#### *Maksan/munuaisten vajaatoiminta*

Kokemusta maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta ei ole.

#### *Iäkkäät*

Iäkkäille annos pitää yleensä valita varoen ja aloittaa annostusohjeiden pienemmästä päästä ottaen huomioon maksan, munuaisten tai sydämen vajaatoiminnan suurentunut esiintymistiheys sekä muut sairaudet tai läkehoidot (ks. kohta 4.4).

#### *Pediatriset potilaat*

Noradrenaliinin turvallisuutta ja tehoa lapsilla ja alle 18-vuotiailla nuorilla ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

#### Antotapa

##### *Antoreitti*

Laskimoon vain laimentamisen jälkeen.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

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

Noradrenalin Fresenius Kabi annetaan laimennettuna liuoksena keskuslaskimokatettrin kautta.

Jos keskuslaskimokatetria ei käytetä, noradrenaliini-infuusio on annettava mahdollisuuksien mukaan isoon laskimoon, kuten kyynärtaipeen laskimoon, iskeemisen nekroosin (iho, raajat) välttämiseksi (ks. kohta 4.4 ”Ekstravasaatio”).

Katettrin kiinnittämistä ompelemalla on vältettävä mahdollisuuksien mukaan, koska verenkierron estyminen letkuston ympärillä voi johtaa staasiin ja paikalliseen lääkeainepitoisuuden suurenemiseen.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Verivolyymin vähäisyydestä johtuva hypotensio (hypovolemia) (ks. kohta 4.4).
- Käyttö syklopropani- tai halotaanianestesian aikana on vasta-aiheista, koska siitä voi aiheutua vakavia sydämen rytmihäiriöitä, kuten kammiovärinää. Yhteisvaikutukset, ks. kohta 4.5.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Ei saa antaa laimentamattomana.

Noradrenaliinia ei saa antaa verivolyymin vähäisyyden vuoksi hypotensiivisille potilaille muutoin kuin hätätilanteessa sepelvaltimoiden ja aivovaltimoiden perfuusion ylläpitämiseksi, kunnes voidaan korvata verivolyymin vaje (ks. kohta 4.3).

Noradrenaliinia on käytettävä vain yhdessä sopivan veren tilavuutta korvaavan hoidon kanssa (ks. kohta 4.8).

Jos noradrenaliinia annetaan jatkuvasti verenpaineen ylläpitämiseksi ilman verivolyymin korjausta, seurauksena voi olla vaikea perifeerinen ja viskeraalinen vasokonstriktio, alentunut munuaisperfuusio ja virtsanerityksen väheneminen, heikko systeeminen verenvirtaus huolimatta ”normaalista” verenpaineesta, kudoshypoksia ja maitohappoasidoosi. Verivolyymiä korjaavia valmisteita voidaan antaa ennen ja/tai samanaikaisesti tämän lääkkeineen kanssa; jos kuitenkin 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-elektrolyyttikorvaushoidolla. Jos plasmatilavuutta ei korjata, hypotensio voi palata noradrenaliini-infusion lopettamisen jälkeen tai verenpaineen ylläpitämisen vaarana on vaikea perifeerinen tai viskeraalinen vasokonstriktio (esim. alentunut munuaisperfuusio) sekä verenvirtauksen ja kudosperefuusion väheneminen, mistä seuraa kudoshypoksia ja maitohappoasidoosi sekä mahdollisia iskeemisiä vaurioita; raajojen kuoliota on ilmoitettu harvoin.

Noradrenaliinia infusoidessa verenpainetta ja infuusionopeutta on tarkkailtava säännöllisesti hypertensioon 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” jäljempänä).

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 sydäninfarktipotilailla ja potilailla, joilla on rasisintakipua, erityisesti Prinzmetal’n angiina, diabetes, verenpainetauti tai kilpirauhasen liikatoimintaa.

Hoitoa on annettava erityisen 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 lisääntynyt.

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.

Pressoriamiinien käyttö kloroformin, enfluraanin tai muiden halogenoitujen anestesia-aineiden kanssa saattaa aiheuttaa vakavia sydämen rytmihäiriöitä. Koska kammiovärinän vaara voi olla suurentunut, noradrenaliinin käytössä on oltava varovainen, jos potilas käyttää näitä lääkkeitä tai muita sydäntä herkistäviä lääkkeitä tai jos potilaalla on viitteitä merkittävästä hypoksiasta tai hyperkapniasta (ks. kohta 4.5).

Syklopropanin ja halotaanianesteettien käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Noradrenaliinia on käytettävä äärimmäisen varoen, jos potilas saa monoamiinioksidaasin (MAO) estäjiä tai on saanut niitä edeltävien 14 päivän aikana tai jos potilas saa trisyklisiä masennuslääkkeitä, adrenergisiä-serotonergisiä lääkkeitä tai linetsolidia, koska seurauksena voi olla vaikea, pitkittyvä hypertensio (ks. kohta 4.5).

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

Diabeetikkoja on hoidettava varoen, koska noradrenaliini suurentaa veren glukoosipitoisuutta (glykogenolyttinen vaikutus maksassa ja insuliinin vapautumisen estyminen haimasta).

Iäkkäät potilaat saattavat olla erityisen herkkiä noradrenaliinin vaikutuksille, koska heillä on useammin maksan, munuaisten tai sydämen toimintahäiriöitä ja liittämissairauksia tai muita lääkkeitä.

Noradrenaliinin käyttöä lapsille ei suositella (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/tai hoidon ajan potilas pidetään makuulla, jalat kohotettuina ja annetaan asianmukainen nestekorvaushoito (verta tai nesteitä). Kun noradrenaliinia infusoidaan, verenpaine ja infuusionopeus pitää tarkistaa usein hypertension välttämiseksi. Siksi on toivottavaa kirjata verenpaine kahden minuutin välein infuusion aloittamisesta alkaen siihen asti, että haluttu verenpaine on saavutettu, ja sen jälkeen viiden minuutin välein, jos antamista jatketaan. Antonepeutta 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.

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

#### Extravasaatio

Infuusiokohtaa on tarkkailtava usein jatkuvan virtauksen varmistamiseksi. Noradrenaliinitartraatin 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 jalan laskimoihin iäkkäille tai tukkeuttavia verisuonisairauksia sairastaville. Jos tällaista ihon vaalenemista esiintyy, tulisi harkita infuusiokohdan vaihtamista, jotta paikallisen vasokonstriktion vaikutukset häviävät.

Tukkeuttavia verisuonisairauksia (kuten ateroskleroosi, arterioskleroosi, diabeettinen endarteriitti, Buergerin tauti) esiintyy todennäköisemmin alaraajoissa kuin yläraajoissa; tämän vuoksi iäkkäille ja tukkeuttavia verisuonisairauksia sairastaville pitää välttää valmisteen antamista jalan laskimoihin.

#### *TÄRKEÄÄ - Ekstravasaatioiskemian antidootti:*

Ekstravasaatiokohdan ihon kuoriutumisen ja nekroosin estämiseksi alue pitää infiltroida niin pian kuin mahdollista 10–15 ml:lla keittosuolaliuosta, jossa on 5–10 mg alfasalpaaja fentolamiinia. Ruiskuun kiinnitetään ohut hypoderminen neula ja liuosta infiltroidaan koko alueelle, joka 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.

#### Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia 3,4 mg per ml, mikä vastaa 0,17 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 mg:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhdistelmät, joita ei suositella

- Höyrystyvät halogenoidut anestesia-aineet: vaikeat kammioeräiset rytmihäiriöt (sydämen ärtyvyyden lisääntyminen) (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

- Imipramiinia sisältävät masennuslääkkeet: paroksysmaalinen hypertensio, rytmihäiriöiden mahdollisuus (sympatomimeettien takaisinoton esto hermopäätteisiin).
- Serotonergiset ja adrenergiset 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.

Varovaisuutta ja tarkkaa lääkärin valvontaa edellyttävät yhdistelmät (ks. kohta 4.4)

- Epäselektiiviset MAO-estäjät: sympatomimeetin verenpainetta kohottavan vaikutuksen voimistuminen, joka on yleensä kohtalainen.
- Selektiiviset MAO-A-estäjät: ekstrapoloimalla ei-selektiivisistä MAO-estäjistä: verenpainetta kohottavan vaikutuksen voimistumisen vaara.
- Linetsolidi: ekstrapoloimalla ei-selektiivisistä MAO-estäjistä: verenpainetta kohottavan vaikutuksen voimistumisen vaara.

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

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä noradrenaliinia alfa- ja beetasalpaajien kanssa, koska se voi aiheuttaa vaikean hypertension.

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

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

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

Desmopressiini tai vasopressiini: antidiureettinen vaikutus vähenee.

Litium vähentää noradrenaliinin vaikutusta.

Noradrenaliini-infuusioliuosta ei saa sekoittaa muiden lääkkeiden kanssa (lukuun ottamatta kohdassa 6.6 mainittuja).

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

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

##### Imetys

Ei tiedetä, erittykö tämä lääkeaine ihmisen rintamaitoon. Imetys ei yleensä ole aiheellista, kun noradrenaliinia käytetään hätätoimenpiteenä akuutin hypotension hoitoon.

##### Hedelmällisyys

Noradrenaliinin vaikutusta hedelmällisyyteen ei ole tutkittu.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Tietoja ei saatavilla, joten 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	Haittavaikutus
Psykkiset häiriöt	Ahdistuneisuus, unettomuus, sekavuus, heikotus, psykoottinen tila
Hermosto	Ohimenevä päänsärky, vapina
Silmät	Akuutti glaukooma (esiintyy hyvin usein potilailla, joilla on anatominen alttius kammiokulman sulkeutumiselle).
Sydän	Bradykardia <sup>1</sup> , rytmihäiriö (ks. kohta 4.4), EKG-muutos, takykardia, kardiogeeninen sokki, stressikardiomyopatia, sydämentykytys, sydänlihaksen supistuvuuden lisääntyminen beeta-adrenergisestä vaikutuksesta johtuen (inotrooppinen ja kronotrooppinen), akuutti sydämen vajaatoiminta
Verisuonisto	Hypertensio (ks. kohta 4.4), ääreiskudosten iskemia <sup>2</sup> mukaan lukien raajakuolio, plasmatilavuuden väheneminen pitkittyneessä käytössä
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus, hengitysvajaus tai hengitysvaikeus
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi, oksentelu
Iho ja ihonalainen kudokse	Kalpeus, ihon arpeutuminen, ihon sinertyminen, kuumat aallot tai ihon punoitus, ihottumat, nokkosrokko tai kutina
Munuaiset ja virtsatiet	Virtsaretentio
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Ekstravasaatio, injektiokohdan kuolio (nekroosi)

<sup>1</sup> Bradykardia, luultavasti verenpaineen kohoamisesta johtuva refleksi

<sup>2</sup> Iskemia, johtuen voimakkaasta verisuonia supistavasta vaikutuksesta ja kudoshypoksiasta

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

Jatkuva vasopressorin antaminen verenpaineen ylläpitämiseksi ilman veritilavuuden korvaamista voi aiheuttaa seuraavia oireita (ks. kohta 4.4):

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

- hypoksia
- seerumin laktaattipitoisuuksien kohoaminen.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto:www.fimea.fi  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL55  
00034 FIMEA

### **4.9 Yliannostus**

#### Oireet

Yliannostus saattaa aiheuttaa vaikea-asteista hypertensiota, refleksi-bradykardiaa, huomattavaa perifeerisen resistenssin lisääntymistä ja sydämen minuuttitilavuuden pienenemistä. Tähän saattaa liittyä voimakasta päänsärkyä, aivoverenvuoto, valonarkuutta, rintalastanalaista 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

#### 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

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

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Verenpaineen nousu saattaa aiheuttaa refleksi-vaikutuksena sydämen syketaajuuden hidastumisen. Verisuonten supistuminen saattaa vähentää verenvirtausta munuaisissa, maksassa, ihossa ja sileälihaksissa. 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. Noradrenalin Fresenius Kabi 1 mg/ml infuusiokonsentraatti, luosta varten sisältää biologisesti aktiivia L-isomeeria.

### Imeytyminen

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

### Jakautuminen

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

### Biotransformaatio

- Katekoli-o-metyylitransferaasi metyloi.
- Monoamiinioksidaasi (MAO) poistaa aminoryhmän.
- Molempien loppumetaboliitti on 4-hydroksi-3-metoksimanteli happo
- Normetanefriini ja 3,4-dihydroksimanteli happo ovat eräitä välimetaboliitteja.

### Eliminaatio

Noradrenaliini eliminoituu pääosin metaboliittien glukuronidi- ja sulfaattikonjugaatteina virtsaan. Laskimoon annetusta annoksesta enintään 16 % erittyy muuttumattomana virtsaan vapaina ja konjugoituneina metyloituneina ja deaminoituneina metaboliitteina.

### 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 liiallisesta stimulaatiosta.

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumkloridi  
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)  
Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Noradrenalin Fresenius Kabi -valmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

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

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

*Kesto aika ampullin avaamisen jälkeen:*

Lääkevalmiste on käytettävä heti ensimmäisen avaamisen jälkeen.

### *Kestoaika laimentamisen jälkeen*

Käytönaikaiseksi kemialliseksi ja fyysiseksi säilyvyydeksi on osoitettu 24 tuntia 25 °C:n lämpötilassa. Mikrobiologiselta kannalta katsoen valmiste tulisi käyttää välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi tavallisesti ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei valmisteen laimentamista ole tehty valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

Pidä ampulli ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Kirkkaat lasiampullit (tyypin I lasi), joissa:

1 ml infuusiokonsentraattia (pakkauskoot 5, 10 tai 50 ampullia);

4 ml, 5 ml, 8 ml ja 10 ml infuusiokonsentraattia (pakkauskoot 5 tai 10 ampullia).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Vain yhtä käyttökertaa varten.

Liuos on tarkistettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Liuosta ei saa käyttää, jos se on ruskeaa tai jos siinä on näkyviä hiukkasia.

### *Laimennusohjeet:*

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

Seuraavia laimentimia voi käyttää:

0,9-prosenttinen (9 mg/ml) natriumkloridi- ja 5-prosenttinen (50 mg/ml) glukoosiliuos

50 mg/ml glukoosi (5 %) -infuusioneste

9 mg/ml natriumkloridi (0,9 %) -infuusioneste

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Fresenius Kabi AB

751 74 Uppsala

Ruotsi

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

MTnr 38028

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

06.10.2021

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Noradrenalin Fresenius Kabi 1 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje 1 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 1 mg noradrenalin motsvarande 2 mg noradrenalintrartrat.

Innehåll per ampull ges i följande tabell:

Mängd koncentrat	Mängd noradrenalin	Mängd noradrenalintrartrat
1 ml	1 mg	2 mg
4 ml	4 mg	8 mg
5 ml	5 mg	10 mg
8 ml	8 mg	16 mg
10 ml	10 mg	20 mg

Efter spädning enligt rekommendation innehåller varje ml 40 mikrogram noradrenalin motsvarande 80 mikrogram noradrenalintrartrat.

Hjälpämne med känd effekt:

Detta läkemedel innehåller 3,4 mg natrium per ml.

8 ml av koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 27,2 mg natrium.

10 ml av koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 34 mg natrium

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

En klar, ofärgad till svagt gul lösning, praktiskt taget fri från synliga partiklar.

pH: 3,0 – 4,0

Osmolaritet: cirka 300 mOsm/l

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Noradrenalin Fresenius Kabi är avsett för vuxna som akut åtgärd för normalisering av blodtrycket vid akut hypotension.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

##### *Vuxna*

Vid spädning enligt rekommendationen i avsnitt 6.6 är den slutliga koncentrationen av den beredda infusionslösningen 40 mg/liter noradrenalin, motsvarande 80 mg/liter noradrenalintrartrat.

Vissa läkare kan föredra att späda till andra koncentrationer. Om andra spädningsar än 40 mg/l ska användas bör den beräknade infusionshastigheten noggrant kontrolleras innan behandlingen påbörjas.

*Initial infusionshastighet:*

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

Vissa läkare kan vilja börja med en lägre initial infusionshastighet på 5 ml/timme (0,08 ml/min), motsvarande 0,2 mg/timme noradrenalin (0,4 mg/timme noradrenalartrat).

*Titring av dosen:*

När infusionen av noradrenalin har påbörjats bör dosen titreras i steg om 0,05-0,1 mikrog/kg/min av noradrenalin utifrån den observerade effekten på blodtrycket. Det är en stor individuell variation i 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).

Tabell 1 Dostitrering av noradrenalin infusionsvätska, lösning

<b>Noradrenalin infusionsvätska, lösning</b>			
<b>40 mg/liter (40 mikrog/ml) noradrenalin</b>			
Patientens vikt	Dosering (mikrog/kg/min) noradrenalin	Dosering (mg/timme) noradrenalin	Infusionshastighet (ml/timme)
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

*Behandlingslängd och övervakning*

Noradrenalininfusionen ska fortsätta tills adekvat blodtryck och vävnadsperfusion kan upprätthållas utan behandling. Patienten ska övervakas noggrant under hela behandlingen med noradrenalin.

Noradrenalin ska endast administreras av hälso- och sjukvårdspersonal som har erfarenhet av dess användning och med lämpliga resurser för att kunna övervaka patienten adekvat.

### *Utsättande av behandling*

Noradrenalininfusioner ska minskas stegvis eftersom abrupt utsättande kan leda till akut hypotension.

### *Nedsatt njur- eller leverfunktion*

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

### *Äldre*

I allmänhet ska dosering till äldre patienter göras med försiktighet, med en inledande dos i den lägre delen av dosintervallet med tanke på den högre frekvensen av nedsatt lever-, njur- och hjärtfunktion och samtidig sjukdom eller annan läkemedelsbehandling (se avsnitt 4.4).

### *Pediatrisk population*

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

### Administreringssätt

#### *Administreringsväg*

Administreras intravenöst efter spädning.

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

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

Noradrenalin Fresenius Kabi ska spädas före användning och bör ges via en central venkateter.

Om inte en central venkateter används ska noradrenalininfusionen, om möjligt, administreras genom en stor ven, helst en ven i armvecket, för att minska risken för ischemisk nekros (hud, extremiteter) (se avsnitt 4.4 "Extravasering").

En kateter satt via friläggning bör om möjligt undvikas då obstruktion av blodflödet runt slangen kan orsaka stas och ökad lokal koncentration av läkemedlet.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Hypotension orsakad av otillräcklig blodvolym (hypovolemi) (se avsnitt 4.4)
- Använd inte tillsammans med anestesimedlen cyklopropan och halotan då detta kan orsaka allvarliga hjärtarytmier inklusive ventrikelflimmer. Se avsnitt 4.5 för interaktioner.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Används inte outspädd.

Noradrenalin är kontraindicerad hos patienter med hypotension orsakad av blodvolymbrist, förutom som en akutåtgärd för att upprätthålla blodflödet till hjärtat och hjärnan tills behandling med blodvolymsersättning kan ges (se avsnitt 4.3).

Noradrenalin ska endast användas i kombination med en lämplig blodvolymsersättning (se avsnitt 4.8).

Om noradrenalin kontinuerligt administreras för att bibehålla blodtrycket i avsaknad av blodvolymsersättning, kan följande inträffa: svår perifer och visceral vasokonstriktion, minskad renal perfusion och urinproduktion, försämrat systemiskt blodflöde trots "normalt" blodtryck, vävnadshypoxi och laktacidosis. Blodvolymsersättning kan ges före och/eller samtidigt 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).

Långvarig administrering av en potent vasopressor kan resultera i plasmavolymsbrist, vilket ska korrigeras kontinuerligt med tillskott av vätska och elektrolyter. Om plasmavolymen inte korrigeras, kan hypotension 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 laktacidosis och eventuell ischemisk skada; sällsynta fall av gangrän i extremiteter har rapporterats.

Vid infusion av noradrenalin ska blodtryck och flödes hastighet kontrolleras ofta för att undvika hypertension, vilket kan förknippas med såväl bradykardi som huvudvärk och perifer ischemi, inklusive i sällsynta fall gangrän i extremiteter. Extravasation kan orsaka lokal vävnadsnekros (se avsnitt "Extravasation" nedan).

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

Försiktighet bör iaktas hos patienter med svår vänsterkammardysfunktion förknippad med akut hypotension. Understödjande behandling ska sättas in tillsammans med diagnostisk utvärdering. Noradrenalin ska vara förbehållet patienter med kardiogen chock och refraktär hypotension, särskilt de utan förhöjt systemiskt kärlmotstånd.

Om hjärtrytmrubbningar uppträder under behandlingen måste dosen minskas.

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

Användning av pressoraminer tillsammans med kloroform, enfluran eller andra halogenerade anestetika kan orsaka allvarliga hjärtarytmier. På grund av den ökade risken för ventrikelflimmer ska noradrenalin användas med försiktighet hos patienter som får dessa eller något annat hjärtsensibiliserande medel eller som uppvisar uttalad hypoxi eller hyperkapni (se avsnitt 4.5). Använd inte tillsammans med anestesimedlen cyklopropan och halotan (se avsnitt 4.3).

Noradrenalin ska ges med mycket stor försiktighet till patienter som får monoaminoxidas (MAO)-hämmare eller inom 14 dagar efter avslutad sådan behandling samt hos patienter som får tricykliska antidepressiva läkemedel, adrenerga-serotonerga läkemedel eller linezolid eftersom svår, långvarig hypertension kan uppstå (se avsnitt 4.5).

Särskild försiktighet bör iaktas för 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, intensiv svettning och kräkningar. Hypertension kan slutligen leda till akut lungödem, arythmi eller hjärtstillestånd.

Försiktighet bör iaktas hos diabetiker eftersom det ger högre blodglukosnivåer (på grund av den glykogenolytiska effekten i levern och hämmad insulinfrisättning från bukspottkörteln).

Äldre patienter 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 bör endast användas av läkare med kunskaper om läkemedlets selektiva indikationer. Vid behov måste lämplig ersättningsterapi 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 påbörjats till dess önskat blodtryck erhålls och därefter var femte minut, i de fall administreringen fortsätter. Flödeshastigheten måste följas kontinuerligt och patienten ska aldrig lämnas utan uppsikt medan noradrenalin ges. Hypertension kan leda till akut lungödem, arythmi eller hjärtstillestånd.

Infusionen med noradrenalin ska sättas ut successivt då abrupt utsättande kan orsaka ett kraftigt blodtrycksfall.

Vasopressoreffekten (som härrör från adrenerg verkan på kärlen) kan minskas genom samtidig administrering av ett alfa-blockerande läkemedel medan administrering av ett beta-blockerande läkemedel kan resultera i en minskning av noradrenalins stimulerande effekt på hjärtat och i en ökning av den hypertensiva effekten (genom minskad dilatation av arteriolerna), resulterande från beta-1-adrenerg stimulering.

#### Extravasation

Infusionsstället ska kontrolleras ofta för att säkerställa fritt flöde. Försiktighet ska iakttas för att undvika extravasation av noradrenalartrat till vävnad, eftersom läkemedlets kärksammandragande 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 som inte beror på uppenbar extravasation. I sällsynta fall kan detta utvecklas till fjällning, särskilt vid infusion i benvener hos äldre patienter eller hos patienter som lider av obstruktiv kärlsjukdom. Om sådan blekning uppstår bör byte av infusionsställe i intervaller övervägas, för att effekterna av lokal vasokonstriktion ska avta. Oklusiva kärlsjukdomar (t.ex. ateroskleros, arterioskleros, diabetesendarterit, Buergers sjukdom) är mer benägna att uppträda i nedre extremiteter än i övre extremiteter; undvik därför venerna i benet hos äldre patienter eller hos patienter med sådana sjukdomar.

#### *VIKTIGT - Antidot för ischemi orsakad av extravasation:*

För att förhindra fjällning och nekros i områden där extravasation har skett ska området infiltreras så snart som möjligt med 10 ml till 15 ml fysiologisk saltlösning innehållande 5 mg till 10 mg fentolamin, ett alfa-blockerande läkemedel. Använd en spruta med tunn injektionsnål och injicera lösningen rikligt i hela det drabbade området, vilket kännetecknas av 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.

#### Natrium

Detta läkemedel innehåller 3,4 mg natrium per ml, motsvarande 0,17% av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag (2 g natrium för vuxna).

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

#### Olämpliga kombinationer

- Halogenerade flyktiga anestetika: allvarlig ventrikulär arythmi (ökning av hjärtats retbarhet) (se avsnitt 4.3 och 4.4)
- Imipramin (antidepressivt läkemedel): paroxysmal hypertension vilket kan leda till arythmi (inhibering av upptag av sympatomimetika i sympatiska fibrer)
- Serotonerga-adrenerga antidepressiva läkemedel: paroxysmal hypertension vilket kan leda till arythmi (inhibering av upptag av sympatomimetika i sympatiska fibrer)
- Digitalisglykosider
- Levodopa
- Klorfeniraminhydroklorid, tripelelaminhydroklorid and desipramin: ökar noradrenalintoxiciteten signifikant.
- Antihistaminer, då vissa kan blockera upptaget av katekolaminer i perifer vävnad och öka toxiciteten av injicerat noradrenalin.

Kombinationer som ska användas med försiktighet och under noggrann medicinsk övervakning (se avsnitt 4.4)

- Icke-selektiva monoaminoxidas (MAO)-hämmare: måttlig ökning av den kärlsammandragande effekten hos sympatomimetika.
- Selektiva MAO-A hämmare: risk för ökning av den kärlsammandragande effekten genom extrapolering från icke-selektiva MAO-hämmare.
- Linezolid: risk för ökning av den kärlsammandragande effekten genom extrapolering från icke-selektiva MAO-hämmare.

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

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

Försiktighet ska iakttas när noradrenalin används med följande läkemedel då de kan ge förstärkt effekt på hjärtat: sköldkörtelhormoner, hjärtglykosider, antiarytmiska läkemedel.

Ergotalkaloider (ergoloidmesylat, ergotamin, dihydroergotamin, ergometrin, metylergometrin och metysergid) eller oxytocin kan förstärka den blodtryckshöjande och kärlsammandragande effekten.

Samtidig administrering av propofol och noradrenalin kan leda till propofolinfusionssyndrom (PRIS).

Desmopressin eller vasopressin: den antidiuretiska effekten minskas.

Litium minskar effekten av noradrenalin.

Noradrenalin infusionsvätska, lösning får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet

Noradrenalin kan försvaga placentaperfusion och inducera fosterbradykardi. Det kan också ha en kontraktileffekt på livmodern hos en gravid kvinna och leda till fetal asfyxi sent i graviditeten. Dessa potentiella risker för fostret bör därför vägas mot eventuella fördelar för modern.

##### Amning

Det är inte känt om detta läkemedel utsöndras i bröstmjolk. Amning är i allmänhet inte relevant när noradrenalin används som akutåtgärd vid behandling av akut hypotension.

##### 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 de biverkningar som har rapporterats efter behandling med noradrenalin. Dessa data har till övervägande del samlats in från spontanrapportering och på grund av svårigheten med att beräkna frekvenser från spontanrapportering har de listande biverkningarna 'ingen känd frekvens' (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras enligt organklass i fallande frekvens.

Tabell 2

## Spontanrapporterade biverkningar av noradrenalin

Organklass	Biverkning
Psykiska störningar	Ångest, insomni, förvirring, svaghet, psykotiskt tillstånd
Centrala och perifera nervsystemet	Övergående huvudvärk, tremor
Ögon	Akut glaukom (mycket frekvent hos anatomiskt predisponerande patienter med en stängning av kammarvinkeln)
Hjärtat	Bradykardi <sup>1</sup> , arytm (se avsnitt 4.4), EKG-förändring, takykardi, kardiogen chock, stresskardiomyopati, hjärtklappning, ökad hjärtmuskelsammandragning på grund av den beta-adrenerga effekten på hjärtat (inotrop och kronotrop), akut hjärtinsufficiens
Blodkärl	Hypertension (se avsnitt 4.4), perifer ischemi <sup>2</sup> inklusive gangrän i extremiteter, minskad plasmavolym vid långtidsanvändning
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné, andningsinsufficiens eller andningssvårigheter
Magtarmkanalen	Illamående, kräkningar
Hud och subkutan vävnad	Blekhet, ärrbildning i huden, blåaktig hudfärg, blodvallningar eller hudrodnad, hudutslag, nässelutslag eller klåda
Njurar och urinvägar	Urinretention
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Extravasation, nekros vid injektionsstället

<sup>1</sup> Bradykardi, troligen till följd av att blodtrycket stiger

<sup>2</sup> Ischemi, på grund av potent kärlsammandragande verkan och vävnadshypoxi

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

Kontinuerlig administration av ett kärlsammandragande läkemedel för att bibehålla blodtryck i avsaknad av blodvolymersättning kan ge följande symtom (se avsnitt 4.4):

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

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

### Symtom

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

### Behandling

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

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

### Verkningsmekanism

De vaskulära effekterna för doserna som normalt används kliniskt är resultatet från samtidig stimulering av alfa- och beta-adrenerga receptorer i hjärtat och kärlsystemet. Förutom i hjärtat är dess verkan främst på alfa-receptorer.

### Farmakodynamisk effekt

Detta resulterar i en kraftigare hjärtmuskelsammandragning och (i avsaknad av vagala hämningar) ökad hjärtfrekvens. Perifert motstånd ökar och diastoliskt och systoliskt tryck höjs.

### Klinisk effekt och säkerhet

Det ökade blodtrycket kan medföra en reflexartad sänkning av hjärtfrekvensen.

Vasokonstriktion kan leda till minskat blodflöde i njurar, lever, hud och glatt muskulatur. Lokal vasokonstriktion kan orsaka hemostas och/eller nekros.

Den blodtryckshöjande effekten upphör 1-2 min efter avslutad infusion.

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

### Absorption

- Subkutant: låg
- Oralt: noradrenalin inaktiveras snabbt i magtarmkanalen efter oral administrering
- Efter intravenös administrering har noradrenalin en halveringstid i plasma på ca 1 till 2 minuter.

### Distribution

- Noradrenalin försvinner snabbt ur plasma genom en kombination av cellulärt återupptag och metabolism. Noradrenalin passerar inte fritt över blod-hjärnbarriären.

### Metabolism

- Metylering av katekol-O-metyltransferas
- Deaminering av monoaminoxidas (MAO)
- Slutmetabolit från båda är 4-hydroxi-3-metoximande linsyra
- Intermediära metaboliter inkluderar normetanerfin and 3,4-dihydroximande linsyra

### Eliminering

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

#### Pediatrik population

Ingen data om erfarenhet från farmakokinetiska studier i den pediatrika åldersgruppen finns tillgängliga.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

De flesta biverkningarna kan härledas till sympatomimetiska resultat från ökad stimulering av det sympatiska nervsystemet via de olika adrenerga receptorerna.

Noradrenalin kan försämra placentaperfusion och inducera bradykardi hos fostret. Noradrenalin kan också utöva en kontraktill effekt på livmodern hos en gravid kvinna vilket kan leda till fetal asfyxi sent i graviditeten.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Natriumklorid  
Natriumhydroxid (för pH justering)  
Saltsyra (för pH justering)  
Vatten för injektionsvätskor

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Noradrenalin Fresenius Kabi får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

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

### **6.3 Hållbarhet**

2 år.

*Hållbarhet efter öppnande av ampull:*

Läkemedlet ska användas omedelbart efter första öppnandet.

*Hållbarhet efter spädning:*

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats för 24 timmar i 25 °C efter spädning.

Ur mikrobiologisk synpunkt ska utspädd lösning användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstid och förvaringsvillkor före administrering användarens ansvar och ska normalt inte vara mer än 24 timmar vid 2 °C till 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 ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Ampuller av ofärgat typ I-glas innehållande:

1 ml koncentrat (i förpackningsstorlekar om 5, 10 eller 50);

4 ml, 5 ml, 8 ml och 10 ml koncentrat (i förpackningsstorlekar om 5 eller 10 av varje).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Endast för engångsbruk.

Lösningen ska inspekteras visuellt innan användning. Lösningen ska inte användas om den är brunfärgad eller om den innehåller synliga partiklar.

*Spädningsinstruktioner:*

Tillsätt antingen 2 ml koncentrat till 48 ml spädningsvätska för administrering av sprutpump eller tillsätt 20 ml koncentrat till 480 ml spädningsvätska för administrering av droppräknare. I båda fallen är den slutliga koncentrationen av infusionsvätskan 40 mg/liter noradrenalin (vilket motsvarar 80 mg/liter noradrenalartrat). Andra spädningsvätskor än 40 mg/liter noradrenalin kan också användas (se avsnitt 4.2). Om andra spädningsvätskor än 40 mg/liter noradrenalin används, kontrollera beräkningen av infusionshastighet noggrant innan behandlingen påbörjas.

Följande lösningar kan användas för spädning:

natriumklorid 9 mg/ml (0,9 % w/v) med glukos 50 mg/ml (5 % w/v) infusionslösning

glukos 50 mg/ml (5 % w/v) infusionslösning

natriumklorid 9 mg/ml (0,9 % w/v) infusionslösning

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Fresenius Kabi AB

751 74 Uppsala

Sverige

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

MTnr: 38028

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet:

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

06.10.2021