

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Noradrenalin Aguetant 0,08 mg/ml, infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml infuusionestettä sisältää 0,16 mg noradrenaliinitartraattia vastaten 0,08 mg noradrenaliiniemästä.

Yksi 50 ml:n injektiopullo sisältää 8 mg noradrenaliinitartraattia vastaten 4 mg noradrenaliiniemästä.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi ml infuusionestettä sisältää 0,2 mmol (eli 3,5 mg) natriumia.

Yksi 50 ml:n injektiopullo sisältää noin 7,7 mmol (eli 177,3 mg) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos.

Kirkas, väritön tai kellertävä liuos.

pH = 3,2–3,8

Osmolaliteetti: 260–320 mOsm/kg.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Noradrenalin Aguetant on tarkoitettu yli 50 kg painaville aikuisille jatkuvaa hoitoa varten hypotensiivisissä hätätilanteissa, joissa tarvitaan eskaloituvia noradrenaliiniannoksia.

4.2 Annostus ja antotapa

Vain laskimoon.

Noradrenalin Aguetant -valmistetta ei tule käyttää vasopressorihoidon aloittamiseen. Sitä voidaan harkita käytettäväksi jo noradrenaliinihoitoa saavilla potilailla, joiden annostusvaatimukset on kliinisesti vahvistettu eskaloituvan, niin että annos voidaan aloittaa virtausnopeudella 2 ml/h.

Noradrenalin Aguetant -valmistetta tulee antaa vain laskimonsisäisenä infuusiona keskuslaskimokatetrin kautta ekstrasvaatoriskin ja sitä seuraavan kudosekroosin minimoimiseksi. Noradrenalin Aguetant -valmistetta on annettava kontrolloidulla nopeudella infuusiopumpulla. Noradrenalin Aguetant -valmistetta ei saa laimentaa ennen käyttöä: se toimitetaan käyttövalmiina. Sitä ei saa sekoittaa muiden lääkkeiden kanssa.

Verenpaineen hallinta:

Verenpainetta on seurattava huolellisesti hoidon keston ajan. Seurantaan suositellaan käytettävän valtimoverenpainetta. Potilasta on seurattava huolellisesti noradrenaliinihoidon (norepinefriini) ajan.

Annostus

Aloitusannos:

Noradrenaliiniemäksen aloitusannos on yleensä 0,05–0,15 mikrogrammaa/kg/min.

Ylläpitoannoksen alue:

Noradrenaliinin emäksen suositeltava ylläpitoalue on 0,05–1,5 mikrogrammaa/kg/min.

Annoksen titraus:

Noradrenalin Aguetant -valmistetta tulee käyttää sopivalla infuusiopumpulla, joka pystyy antamaan täsmällisen ja johdonmukaisen määrätyn vähimmäistilavuuden tiukasti valvotulla infuusionopeudella annoksen titrausohjeiden mukaisesti.

Kun noradrenaliinin infuusioreitti on valmis, annos titrataan 0,05-0,1 mikrogrammaa/kg/min lisäyksinä noradrenaliiniemästä havaitun pressorivaikutuksen mukaan. Halutun normotension saavuttamiseen ja ylläpitämiseen tarvittava annos vaihtelee huomattavasti yksilöllisesti. Tavoitteena on saavuttaa normaali matalahko systolinen verenpaine (100–120 mmHg) tai riittävä keskimääräinen valtimopaine (yli 65 mmHg – potilaan tilan mukaan).

Manuaalista bolusta infuusiota aloitettaessa ei suositella.

Varovaisuutta on noudatettava infuusion vaihdon aikana hemodynaamisen epävakauden välttämiseksi.

Noradrenaliinin jatkuva infuusio kaksoispumppujärjestelmällä ja laajennussarjalla, joka vähentää tyhjän tilan volyymia, on suositeltavaa.

Noradrenalin Aguetant 0,08 mg/ml, infuusioneste, liuos					
Potilaan paino (kg)	Annostus (µg/kg/min) noradrenaliiniemästä	Annostus (µg/kg/min) noradrenaliini-tartraattia	Annostus (mg/h) noradrenaliiniemästä	Annostus (mg/h) noradrenaliini-tartraattia	Infuusionopeus (ml/h)
50	0,05	0,1	0,15	0,3	1,9
	0,1	0,2	0,3	0,6	3,8
	0,25	0,5	0,75	1,5	9,4
	0,5	1	1,5	3	18,8
	1	2	3	6	37,5
	1,5	3	4,5	9	56,3
60	0,05	0,1	0,18	0,36	2,3
	0,1	0,2	0,36	0,72	4,5
	0,25	0,5	0,9	1,8	11,3
	0,5	1	1,8	3,6	22,5
	1	2	3,6	7,2	45,0
	1,5	3	5,4	10,8	67,5
70	0,05	0,1	0,21	0,42	2,6
	0,1	0,2	0,42	0,84	5,3
	0,25	0,5	1,05	2,1	13,1
	0,5	1	2,1	4,2	26,3
	1	2	4,2	8,4	52,5
	1,5	3	6,3	12,6	78,8
80	0,05	0,1	0,24	0,48	3,0
	0,1	0,2	0,48	0,96	6,0
	0,25	0,5	1,2	2,4	15,0
	0,5	1	2,4	4,8	30,0
	1	2	4,8	9,6	60,0
	1,5	3	7,2	14,4	90,0
90	0,05	0,1	0,27	0,54	3,4
	0,1	0,2	0,54	1,08	6,8
	0,25	0,5	1,35	2,7	16,9
	0,5	1	2,7	5,4	33,8
	1	2	5,4	10,8	67,5
	1,5	3	8,1	16,2	101,3
100	0,05	0,1	0,3	0,6	3,8
	0,1	0,2	0,6	1,2	7,5
	0,25	0,5	1,5	3	18,8
	0,5	1	3	6	37,5

Noradrenalin Aguettant 0,08 mg/ml, infuusioneste, liuos					
Potilaan paino (kg)	Annostus ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) noradrenaliini- emästä	Annostus ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) noradrenaliini- tartraattia	Annostus (mg/h) noradrenaliini- emästä	Annostus (mg/h) noradrenaliini- tartraattia	Infuusio- nopeus (ml/h)
	1	2	6	12	75,0
	1,5	3	9	18	112,5

h: tunti

Hoidon kesto:

Hoidon antamista on jatkettava, kunnes suuriannoksen vasoaktiivisen lääkkeen käyttö ei ole enää aiheellista. Tällöin infuusiota on vähennettävä asteittain, minkä jälkeen on vaihdettava pienemmän pitoisuuden infuusioon. Äkillinen keskeyttäminen saattaa aiheuttaa akuutin hypotension.

Iäkkäät potilaat

Ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet.

Pediatriset potilaat

Noradrenalin Aguettant on tarkoitettu vain aikuisille.

50 ml:n injektiopulloissa olevan käyttövalmiin Noradrenalin Aguettant -valmisteen tehoa ja turvallisuutta lapsille ja nuorille ei ole osoitettu.

Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta ei ole kokemusta.

4.3 Vasta-aiheet

Anto perifeerisen kanyylin ja/tai perifeerisen laskimon kautta.

Yliherkkyys noradrenaliinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitus:

Noradrenaliini on vasta-aiheista hypotensiivisillä potilailla, joiden verenkiertokollapsiin liittyy hypovolemiaa, paitsi hätätoimenpiteenä sepel- ja aivovaltimoiden verenkierron ylläpitämiseksi, kunnes veritilavuuden korvaushoito voidaan aloittaa.

Noradrenalin Aguettant on tarkoitettu infuusioon vain keskuslaskimokatetrin kautta. Näin ekstravasaation ja sitä seuraavan kudoksen nekroosin riski on hyvin rajallinen. Infuusiokohta pitää tarkistaa usein. Jos kuitenkin esiintyy ekstravasaatiota, infuusio on lopetettava välittömästi ja alue on infiltroitava viipymättä fentolamiinilla, alueen parantumista on seurattava tarkasti, ja lisähoidon tarve iskeemisen vaikutuksen kääntämiseksi on arvioitava uudelleen.

Varotoimenpiteet ennen käyttöä:

Noradrenalin Aguettant -valmistetta ei tule käyttää vasopressorihoidon aloittamiseen.

Yleisesti suositellaan varovaisuutta seuraavissa hypotensio- ja hypoperfuusiotapauksissa, joissa noradrenaliiniannoksen pienentäminen voi olla tarpeen:

- Vakava vasemman kammion toimintahäiriö, joka liittyy akuuttiin hypotensioon. Tukihoito tulee aloittaa samanaikaisesti diagnostisen arvioinnin kanssa. Noradrenaliini tulee varata potilaille, joilla on kardiogeeninen sokki ja refraktaarinen hypotensio, ja erityisesti potilaille, joilla ei ole kohonnutta systeemistä verisuonten virtausvastusta.
- Hypotensiiviset potilaat, joilla on diagnosoitu sepelvaltimotromboosi, mesenteerinen tai ääreisverisuonten tromboosi, sydäninfarkti tai Prinzmetal-variantti angina. Erityistä varovaisuutta on noudatettava, koska noradrenaliini voi lisätä siihen liittyvää iskemiaa ja laajentaa infarktialuetta.
- Sydämen rytmihäiriöiden esiintyminen noradrenaliinihoidon aikana.

Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on hypertyreosi tai diabetes mellitus.

Jos noradrenaliinia täytyy antaa samanaikaisesti kokonaisveren tai plasman kanssa, jälkimmäinen täytyy antaa erillisenä tiputuksena.

Tämä lääkevalmiste sisältää 177,3 mg natriumia per injektioampulli, joka vastaa 8,9 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ei-toivotut yhdistelmät:

+ **Haihtuvat halogeenianestesia-aineet:** vakava kammion rytmihäiriö (sydämen eksitabiliteetin lisääntyminen).

+ **Imipramiinia sisältävät masennuslääkkeet:** paroksysmaalinen hypertensio, jossa on mahdollisuus rytmihäiriöön (sympatomimeettien pääsyn estyminen sympaattisiin hermosyihin).

+ **Serotoninergiset-adrenergiset masennuslääkkeet:** paroksysmaalinen hypertensio, jossa on mahdollisuus rytmihäiriöön (sympatomimeettien pääsyn estyminen sympaattisiin hermosyihin).

Yhdistelmät, jotka edellyttävät varotoimia:

+ **Ei-selektiiviset MAO-inhibiittorit:** tavallisesti kohtalaisen sympatomimeettisen aineen pressorivaikutuksen lisääntyminen. Käytettävä tarkassa lääkärin valvonnassa.

+ **Selektiiviset MAO-A-inhibiittorit, linetsolidi ja metyleenisini:** ekstrapoloimalla ei-selektiivisistä MAO-inhibiittoreista pressorivaikutuksen lisääntymisen riski. Käytettävä tarkassa lääkärin valvonnassa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Käyttöaiheidensa vuoksi noradrenaliinia voidaan antaa tarvittaessa raskauden aikana.

Aineen farmakodynaamisia ominaisuuksia on kuitenkin harkittava. Noradrenaliini saattaa heikentää istukan perfuusiota ja aiheuttaa sikiön bradykardiaa. Se voi myös aiheuttaa supistavan vaikutuksen raskaana olevaan kohtuun ja johtaa sikiön hapenpuutteeseen raskauden loppuvaiheessa.

Imetys

Noradrenaliinin käytöstä imetyksen aikana ei ole tietoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ei merkityksellinen.

4.8 Haittavaikutukset

- *Psyykkiset häiriöt*

Ahdistuneisuus.

- *Hermosto*

Päänsärky, vapina.

- *Silmät*

Akuutti glaukooma (hyvin yleinen potilailla, jotka anatomisesti altistuneita sarveis-värikalvokulman sulkeutumiselle).

- *Sydän*

Takykardia, bradykardia (luultavasti verenpaineen nousun refleksituloksena), rytmihäiriö, sydämentykytys, sydänlihaksen supistumisen lisääntyminen, joka johtuu β -adrenergisestä vaikutuksesta sydämeen (inotrooppi ja kronotrooppi), akuutti sydämen vajaatoiminta, stressikardiomyopatia.

- *Verisuonisto*

Verenpainetauti ja kudoshypoksia; iskeeminen vaurio, joka johtuu voimakkaasta vasokonstriktorivaikutuksesta (voi johtaa raajojen ja kasvojen kylmyyteen ja kalpeuteen), raajojen kuolio.

- *Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina*

Hengityselinten vajaatoiminta tai vaikeus, hengenahdistus.

- *Ruoansulatuselimistö*

Oksentelu.

- *Munuaiset ja virtsatiet*

Virtsauampi.

- *Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat*

Paikallisesti: mahdollinen ärsytys ja nekroosi injektiokohdassa.

Vasopressorin jatkuva antaminen verenpaineen ylläpitämiseksi ilman veren tilavuuden korvaamista voi aiheuttaa seuraavia oireita:

- vaikea perifeerinen ja sisäelinten verisuonten supistuminen
- munuaisten verenkierron väheneminen
- virtsan tuotannon väheneminen
- hypoksia
- seerumin laktaattitasojen nousu.

Yliherkkyys- tai yliannostustapauksissa seuraavat vaikutukset voivat esiintyä useammin: korkea verenpaine, valonarkuus, rintalastantakainen kipu, nielukipu, kalpeus, voimakas hikoilu ja oksentelu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden 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

Yliannostustapauksissa voi ilmetä seuraavia oireita: ihon verisuonten supistuminen, makuuhaavat, verenkiertokollapsi ja hypertensio.

Jos haittavaikutukset liittyvät liialliseen annokseen, on suositeltavaa vähentää annosta, jos mahdollista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Adrenergiset ja dopaminergiset lääkkeaineet, ATC-koodi: C01CA03. Noradrenaliini antaa voimakkaan stimulaation alfa-reseptoreille verisuonissa, jotka supistuvat. Noradrenaliini vaikuttaa myös sydämen beeta-1-reseptoreihin, mikä johtaa positiiviseen inotrooppiseen ja alussa positiiviseen kronotrooppiseen vaikutukseen. Verenpaineen nousu voi aiheuttaa refleksin vähenemistä sydämen sykkeessä. Vasokonstriktio voi johtaa veren virtauksen vähenemiseen munuaisissa, maksassa, ihossa ja sileissä lihaksissa. Suonten paikallinen supistuminen voi aiheuttaa hemostaasia ja/tai nekroosia.

Pressorivaikutus häviää 1-2 minuutin kuluttua infuusion päättymisen jälkeen. Toleranssia voi kehittyä noradrenaliinin vaikutuksiin.

5.2 Farmakokinetiikka

Noradrenaliinilla on olemassa kaksi stereoisomeeriä. Noradrenalin Aguetant sisältää biologisesti aktiivista L-isomeeriä.

Imeytyminen:

- Ihonalainen: heikko
- Suun kautta: noradrenaliini inaktivoituu nopeasti ruoansulatuskanavassa suun kautta antamisen jälkeen.
- Suonensisäisen annon jälkeen noradrenaliinin puoliintumisaika plasmassa on noin 1–2 minuuttia.

Jakautuminen:

- Noradrenaliini poistuu nopeasti plasmasta solun takaisinoton ja metabolian yhdistelmällä. Se ei läpäise helposti veri-aivoestettä.

Biotransformaatio:

- metylaatio katekolioksimetyylitransferaasilla
- deaminaatio manomiinioksideasilla (MAO)
- molempien lopullinen metaboliitti on 4-hydroksi-3-metoksimantelihappo
- väliaikaisia metaboliitteja ovat normetanefriini ja 3,4-dihydroksimantelihappo.

Eliminaatio:

- Noradrenaliini eliminoituu pääasiassa virtsan metaboliittien glukuronidi- tai sulfaattikonjugaatteina.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Suurin osa haittavaikutuksista voidaan johtaa sympatomimeettisistä tuloksista, jotka johtuvat sympaattisen hermoston liiallisesta stimuloinnista eri adrenergisten reseptorien kautta.

Noradrenaliini saattaa heikentää istukan perfuusiota ja aiheuttaa fataalista sikiön bradykardiaa. Se voi myös aiheuttaa supistavan vaikutuksen raskaana olevaan kohtuun ja johtaa fataaliin sikiön hapenpuutteeseen raskauden loppuvaiheessa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi

Dinatriumedetaatti

Kloorivetyhappo tai natriumhydroksidi (pH: n säätö)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

18 kuukautta.

Tuote pitää käyttää välittömästi avaamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Kirkas tyypin II lasinen injektiopullo, joka on suljettu tyypin I bromibutyylitulpalla ja alumiinikorkilla ja joka sisältää 50 ml infuusionestettä 1, 10 ja 25 injektiopullon pakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Vain kertakäyttöön. Hävitä käyttämätön sisältö.

Noradrenalin Aguettant on valmiiksi laimennettu ja käyttövalmis. Sitä ei tule laimentaa ennen käyttöä.

Sitä tulee käyttää sopivalla infuusiopumpulla, joka pystyy antamaan määritetyn vähimmäismäärän täsmällisesti ja säännöllisesti tiukasti valvotulla infuusionopeudella kohdassa 4.2 annettujen annoksen titrausohjeiden mukaisesti. Älä käytä tätä lääkevalmistetta, jos liuos on tummempi kuin vaaleankeltainen tai vaaleanpunainen tai jos se sisältää sakkaa.

Steriiliä liuosta ei tule käyttää, jos se ei ole kirkasta ja jos se sisältää hiukkasia tai jos sinetöity injektiopullo ei ole ehjä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Laboratoire Aguettant
1, rue Alexander Fleming
69007 Lyon
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

36657

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 02.04.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

03.07.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Noradrenalin Aguettant 0,08 mg/ml infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml infusionsvätska, lösning innehåller 0,08 mg noradrenalin (som 0,16 mg noradrenalin tartrat).
Varje 50 ml injektionsflaska innehåller 4 mg noradrenalin (som 8 mg noradrenalin tartrat).

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje ml infusionsvätska, lösning innehåller 3,5 mg natrium (motsvarande 0,2 mmol).

Varje 50 ml injektionsflaska innehåller ungefär 177,3 mg natrium (motsvarande 7,7 mmol).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning.

Klar, färglös eller lätt gulaktig lösning.

pH = 3,2–3,8

Osmolalitet: 260–320 mOsm/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Noradrenalin Aguettant är avsedd för vuxna som väger över 50 kg för kontinuerlig behandling av hypotensiva nödsituationer med krav på ökande noradrenalin doser.

4.2 Dosering och administreringsätt

Endast för intravenöst bruk.

Noradrenalin Aguettant ska inte användas för initiering av vasopressorbehandling. Användning kan övervägas till patienter som redan får behandling med noradrenalin och vars dosbehov kliniskt bekräftats vara ökande, varvid administreringen kan påbörjas med en flödes hastighet på 2 ml/tim.

Noradrenalin Aguettant ska endast administreras som en intravenös infusion via en central venkateter för att minimera risken för extravasering och efterföljande vävnadsnekros. Noradrenalin Aguettant ska infunderas med en kontrollerad hastighet med hjälp av en infusionspump.

Noradrenalin Aguettant ska inte spädas före användning; infusionslösningen levereras färdig att användas. Den ska inte blandas med andra läkemedel.

Blodtryckskontroll:

Blodtrycket ska övervakas noggrant under hela behandlingen och helst kontrolleras med arteriell blodtrycksövervakning. Patienten ska övervakas noggrant under hela behandlingen med noradrenalin.

Dosering

Initial dos:

Den initiala dosen av noradrenalin är vanligtvis 0,05–0,15 mikrogram/kg/min.

Intervall för underhållsdos:

Rekommenderad underhållsdos av noradrenalin är 0,05-1,5 mikrogram/kg/min.

Dostitrering:

Noradrenalin Aguetant ska användas med en lämplig infusionspump för korrekt och konsekvent dosering av angiven minimivolymer med en strikt kontrollerad infusionshastighet i enlighet med instruktionerna för dostitrering.

När en infusion av noradrenalin har upprättats ska dosen titreras i steg om 0,05–0,1 mikrogram/kg/min av noradrenalin utifrån den observerade pressoeffekten. Det är en stor individuell variation i vilken dos som krävs för att uppnå och bibehålla normalt blodtryck. Målet bör vara att upprätta ett lågt normalt systoliskt blodtryck (100–120 mmHg) eller att uppnå ett adekvat genomsnittligt arteriellt blodtryck (över 65 mmHg – beroende på patientens tillstånd).

Manuell bolusdos vid initiering av en infusion rekommenderas inte.

Försiktighet måste iaktas vid byte av infusion för att undvika hemodynamisk instabilitet. Kontinuerlig noradrenalininfusion genom ett dubbelt pumpsystem och ett förlängningsset som minskar dödvolymer är att rekommendera.

Noradrenalin Aguetant 0,08 mg/ml infusionsvätska, lösning					
Patientens vikt (kg)	Dosering (µg/kg/min) noradrenalin	Dosering (µg/kg/min) noradrenalin-tartrat	Dosering (mg/h) noradrenalin	Dosering (mg/h) noradrenalin-tartrat	Infusionshastighet (ml/timme)
50	0,05	0,1	0,15	0,3	1,9
	0,1	0,2	0,3	0,6	3,8
	0,25	0,5	0,75	1,5	9,4
	0,5	1	1,5	3	18,8
	1	2	3	6	37,5
	1,5	3	4,5	9	56,3
60	0,05	0,1	0,18	0,36	2,3
	0,1	0,2	0,36	0,72	4,5
	0,25	0,5	0,9	1,8	11,3
	0,5	1	1,8	3,6	22,5
	1	2	3,6	7,2	45,0
	1,5	3	5,4	10,8	67,5
70	0,05	0,1	0,21	0,42	2,6
	0,1	0,2	0,42	0,84	5,3
	0,25	0,5	1,05	2,1	13,1
	0,5	1	2,1	4,2	26,3
	1	2	4,2	8,4	52,5
	1,5	3	6,3	12,6	78,8
80	0,05	0,1	0,24	0,48	3,0
	0,1	0,2	0,48	0,96	6,0
	0,25	0,5	1,2	2,4	15,0
	0,5	1	2,4	4,8	30,0
	1	2	4,8	9,6	60,0
	1,5	3	7,2	14,4	90,0
90	0,05	0,1	0,27	0,54	3,4
	0,1	0,2	0,54	1,08	6,8
	0,25	0,5	1,35	2,7	16,9
	0,5	1	2,7	5,4	33,8
	1	2	5,4	10,8	67,5
	1,5	3	8,1	16,2	101,3
	0,05	0,1	0,3	0,6	3,8

Noradrenalin Aguetant 0,08 mg/ml infusionsvätska, lösning					
Patientens vikt (kg)	Dosering (µg/kg/min) noradrenalin	Dosering (µg/kg/min) noradrenalin-tartrat	Dosering (mg/h) noradrenalin	Dosering (mg/h) noradrenalin-tartrat	Infusions-hastighet (ml/timme)
100	0,1	0,2	0,6	1,2	7,5
	0,25	0,5	1,5	3	18,8
	0,5	1	3	6	37,5
	1	2	6	12	75,0
	1,5	3	9	18	112,5

h = timma

Behandlingens varaktighet:

Behandlingen ska fortsätta tills högdoserat vasoaktivt läkemedelsstöd inte längre är indicerat. Då ska infusionen gradvis minskas och sedan bytas till en infusion med lägre koncentration. Abrupt utsättning kan leda till akut hypotension.

Äldre patienter

Se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet.

Pediatrik population

Noradrenalin Aguetant är endast avsedd för vuxna.

Effekt och säkerhet för Noradrenalin Aguetant i 50 ml bruksfärdig infusionsvätska hos barn och ungdomar har inte fastställts.

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

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

4.3 Kontraindikationer

Administrering via perifer kanyl och/eller perifer ven.

Överkänslighet mot noradrenalin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Varning:

Noradrenalin är kontraindicerat hos hypotensiva patienter vars cirkulationssvikt är förknippad med hypovolemi - förutom som en nödgård för att upprätthålla blodförsörjningen till kranskärl och cerebrala artärer tills blodvolymersättningsbehandling kan initieras.

Noradrenalin Aguetant är endast avsedd för infusion via en central venkateter. Detta minskar risken för extravasering och efterföljande vävnadsnekros. Infusionsstället ska kontrolleras regelbundet. Om extravasering inträffar ska infusionen avbrytas omgående och området ska omedelbart infiltreras med fentolamin, övervakas noggrant för förbättring och utvärderas avseende behov av ytterligare behandling för att reversera den ischemiska effekten.

Försiktighetsåtgärder vid användning:

Noradrenalin Aguetant ska inte användas för initiering av vasopressorbehandling.

I allmänhet rekommenderas försiktig utvärdering i följande fall av hypotension och hypoperfusion, där en minskning av dosen noradrenalin kan krävas:

- Allvarlig vänsterkammardysfunktion i samband med akut hypotension. Stödjande behandling bör initieras samtidigt med diagnostisk utvärdering. Noradrenalin bör vara förbehållet patienter med kardiogen chock och refraktär hypotension, särskilt de patienter som inte har förhöjt systemiskt kärlmotstånd.

- Hypotensiva patienter diagnostiserade med koronar, mesenterisk eller perifer vaskulär trombos, hjärtinfarkt eller Prinzmetals variantangina. Särskild försiktighet bör iakttas eftersom noradrenalin kan öka den associerade ischemin och utvidga infarktområdet.
- Förekomst av hjärtrytmstörningar under noradrenalinbehandling.

Försiktighet rekommenderas hos patienter med hypertyreoidism eller diabetes mellitus.

I de fall det är nödvändigt att administrera noradrenalin samtidigt som transfusion av helblod eller plasma, måste det senare administreras som ett separat dropp.

Detta läkemedel innehåller 177,3 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 8,9 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kombinationer som bör undvikas:

- + **Flyktiga halogenanestetika:** allvarlig ventrikulär arytm (ökad excitabilitet hos hjärtat).
- + **Antidepressiva imipraminmedel:** paroxysmal hypertension med möjlig arytm (hämmar upptaget av sympatomimetika i sympatiska fibrer).
- + **Serotonerga-adrenerga antidepressiva medel:** paroxysmal hypertension med möjlig arytm (hämmar upptaget av sympatomimetika i sympatiska fibrer).

Kombinationer som kräver försiktighet vid användning:

- + **Icke-selektiva MAO-hämmare:** ökad pressorverkan hos sympatomimetika, vilken vanligtvis är måttlig. Bör endast användas under noggrann medicinsk övervakning.
- + **Selektiva MAO-A-hämmare, linezolid och metylenblått:** genom extrapolering från icke-selektiva MAO-hämmare, risk för ökad pressorverkan. Bör endast användas under noggrann medicinsk övervakning.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

På grund av dess indikationer kan noradrenalin administreras under graviditeten, om det är nödvändigt.

Emellertid måste substansens farmakodynamiska egenskaper beaktas. Noradrenalin kan försvaga placentaperfusion och inducera fosterbradykardi. Det kan också ha en kontraktileffekt på livmodern hos den gravida kvinnan och leda till fetal asfyxi under sen graviditet.

Amning

Ingen information finns tillgänglig om användning av noradrenalin under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

- *Psykiska störningar*

Ångest.

- *Centrala och perifera nervsystemet*

Huvudvärk, tremor.

- *Ögon*

Akut glaukom (mycket frekvent hos patienter som är anatomiskt predisponerade med stängning av den iridokorneala vinkeln).

- *Hjärtat*

Takykardi, bradykardi (troligen reflektoriskt som ett resultat av blodtrycksstegring), arythmi, hjärtklappning, ökning av hjärtmuskulaturens kontraktilitet som härrör från β -adrenerg effekt på hjärtat (inotrop och kronotrop), akut hjärtinsufficiens, stresskardiomyopati.

- *Blodkärl*

Arteriell hypertension och vävnadshypoxi; ischemisk skada på grund av potent vasokonstriktoreffekt (kan leda till kyla och blekhet i lemmar och ansikte), kallbrand i extremiteterna.

- *Andningsvägar, bröstorg och mediastinum*

Respiratorisk insufficiens eller svårighet, dyspné.

- *Magtarmkanalen*

Kräkningar.

- *Njurar och urinvägar*

Urinretention.

- *Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället*

Lokalt: risk för irritation och nekros vid injektionsstället.

Kontinuerlig administrering av vasopressor för att bibehålla blodtrycket vid frånvaro av blodvolymersättning kan orsaka följande symtom:

- allvarlig perifer och invärtes vasokonstriktion
- minskat blodflöde till njurar
- minskad urinproduktion
- hypoxi
- ökade laktatnivåer i serum.

Vid överkänslighet eller överdosering kan följande effekter förekomma oftare: hypertension, fotofobi, retrosternal smärta, faryngeal smärta, blekhet, intensiv svettning och kräkningar.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Vid överdosering kan följande observeras: kutan vasokonstriktion, trycksår, cirkulationssvikt och hypertension.

I händelse av biverkningar förknippade med överdosering, bör dosen minskas, om möjligt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Noradrenalin ger en stark stimulering av alfa-receptorer i blodkärl, varvid blodkärlen kontraheras. Noradrenalin har också effekt på beta-1-receptorer i hjärtat, vilket leder till en positiv inotrop och initialt positiv kronotropisk effekt. Det ökade blodtrycket kan orsaka en reflexreducering av

hjärtfrekvensen. Vasokonstriktion kan leda till minskat blodflöde i njurar, lever, hud och glattmuskulatur. Lokal konstriktion av kärlen kan orsaka hemostas och/eller nekros. Pressoreffekten försvinner 1–2 min efter avslutad infusion. Utveckling av tolerans för effekterna av noradrenalin kan uppstå.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Absorption:

- Subkutan: Dålig.
- Oral: Noradrenalin inaktiveras snabbt i magtarmkanalen efter oral administrering.
- Efter intravenös administrering har noradrenalin en plasmahalveringstid på cirka 1 till 2 minuter.

Distribution:

- Noradrenalin elimineras snabbt från plasma genom en kombination av cellulär återupptagning och metabolism. Det passerar inte lätt över blod-hjärnbarriären.

Metabolism:

- Metylering via katekol-o-metyltransferas.
- Deaminering via monoaminoxidas (MAO).
- De slutliga metaboliterna från båda är 4-hydroxi-3-metoximandelsyra.
- Intermediära metaboliter är exempelvis normetanefrin och 3,4-dihydroximandelsyra.

Eliminering:

- Noradrenalin elimineras huvudsakligen 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 via de olika adrenerga receptorererna.

Noradrenalin kan försämra placentaperfusion och inducera livshotande fosterbradykardi. Det kan också ha en kontraktileffekt på livmodern hos den gravida kvinnan och leda till livshotande fetal asfyxi under sen graviditet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Dinatriumedetat
Saltsyra eller natriumhydroxid (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

18 månader.
Efter det första öppnandet ska produkten användas omedelbart.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Klar injektionsflaska av glas (typ II), försluten med en bromobutylpropp (typ 1) och ett aluminiumlock. Flaskan innehåller 50 ml infusionsvätska, lösning.

Förpackningsstorlekar: 1, 10 och 25 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast för engångsbruk. Ej använt innehåll ska kasseras.

Noradrenalin Aguetant är redan utspädd och klar att användas. Infusionsvätskan ska användas utan föregående utspädning. Den ska användas med en lämplig infusionspump för korrekt och konsekvent dosering av angiven minimivolymer med en strikt kontrollerad infusionshastighet i enlighet med instruktionerna för dositering som finns i avsnitt 4.2.

Det här läkemedlet ska inte användas om lösningen är mörkare än lätt gulaktig eller rosa till färgen eller om det innehåller utfällningar. Den sterila lösningen ska endast användas om den är klar och fri från partiklar, och den förseglade injektionsflaskan är intakt.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Laboratoire Aguetant
1, rue Alexander Fleming
69007 Lyon
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

36657

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 02.04.2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

03.07.2020