

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Noradrenaline Sintetica 1 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

En ampull med 1 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 2 mg noradrenalintartrat motsvarande 1 mg noradrenalin.

En ampull med 4 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 8 mg noradrenalintartrat motsvarande 4 mg noradrenalin.

En ampull med 5 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 10 mg noradrenalintartrat motsvarande 5 mg noradrenalin.

En ampull med 10 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 20 mg noradrenalintartrat motsvarande 10 mg noradrenalin.

När läkemedlet har späts enligt instruktionerna innehåller varje ml 80 mikrogram noradrenalintartrat motsvarande 40 mikrogram noradrenalin.

Hjälpämne med känd effekt:

En ampull med 1 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 0,14 mmol (eller 3,3 mg) natrium.

En ampull med 4 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 0,57 mmol (eller 13,2 mg) natrium.

En ampull med 5 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 0,72 mmol (eller 16,5 mg) natrium.

En ampull med 10 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 1,44 mmol (eller 33 mg) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Klar, färglös lösning.

pH-värde 3,0-4,5.

Osmolaritet: 275-305 mOsm/kg

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Administreringsväg:

För intravenös användning.

Dosering:

Vuxna

Initial infusionshastighet:

När lösningen är spädd enligt rekommendationerna i avsnitt 6.6 (koncentrationen är 40 mg/l noradrenalin (80 mg/l noradrenaltartrat)) ska den initiala infusionshastigheten hos en patient som väger 70 kg vara mellan 10 ml/timme och 20 ml/timme (0,16 till 0,33 ml/min). Det motsvarar 0,4 mg/timme till 0,8 mg/timme noradrenalin (0,8 mg/timme till 1,6 mg/timme noradrenaltartrat). Vissa läkare kan föredra att börja med en lägre infusionshastighet, 5 ml/timme (0,08 ml/min), vilket motsvarar 0,2 mg/timme noradrenalin (0,4 mg/timme noradrenaltartrat).

Titring av dosen:

När infusionen av noradrenalin har upprättats bör dosen titreras i steg om 0,05-0,1 µg/kg/min av noradrenalin 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 infusionsvätska, lösning			
40 mg/l (40 µg/ml) noradrenalin			
Patientens vikt	Dosering (µg/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

Vissa läkare kan föredra att späda till andra koncentrationer. Om andra spädningar än 40 mg/liter används, kontrollera noggrant uträkningarna för infusionshastigheten innan behandlingen påbörjas.

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.

Pediatrisk population:

Noradrenaline Sintetica är endast indikerat för vuxna.

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.

Administreringssätt:

Noradrenaline Sintetica infusionsvätska, lösning administreras som utspädd lösning 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.

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

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Hypotension på grund av liten blodvolym (hypovolemi).
- Användning av pressoraminer samtidigt som anestetika med cyklopropan och halotan är kontraindicerat eftersom det kan orsaka allvarliga hjärtrytmrubbningar, till exempel 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 blodvolymersättare.
- 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 kärlsammandragande effekt. Om det inträffar måste administreringsområdet omedelbart spolas 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 iakttas 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 iakttas hos patienter med koronar, mesenterial eller perifer vaskulär trombos, eftersom noradrenalin kan förvärra ischemi och utöka infarktområdet. Liknande försiktighet bör iakttas hos patienter med hypotension efter hjärtinfarkt och hos patienter med Prinzmetals angina.
- Om hjärtrytmrubbningar uppstår under behandlingen måste dosen minskas.
- Försiktighet bör iakttas 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 någon potent vasopressor kan resultera i plasmavolymbrist, vilket bör korrigeras kontinuerligt med tillskott av vätska och elektrolyter. Om plasmavolymen 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 mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 1 ml-, 4 ml- och 5 ml-ampull, vilket i praktiken innebär "natriumfritt".

Det här läkemedlet innehåller 33 mg natrium per 10 ml-ampull, vilket motsvarar 1,7% 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 arytmi (ökning av hjärtats retbarhet).
- Antidepressiva medel med imipramin: paroxysmal hypertension vilket kan leda till arytmi (inhibering av upptag av sympatomimetika i sympatiska fibrer).
- Adrenerga-serotonerga antidepressiva medel: paroxysmal hypertension vilket kan leda till arytmi (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 iakttas när noradrenalin används tillsammans med beta-blockerare eftersom det kan leda till svår hypertension.

Försiktighet ska iakttas 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

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av noradrenalin hos gravida kvinnor. Data från djurstudier är otillräckliga vad gäller reproduktionstoxikologiska effekter.

Noradrenaline Sintetica kan påverka placentaperfusion och inducera bradykardi hos fostret. Det kan också utöva en kontraktileffekt 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 inte tillräckligt med information om noradrenalin/metaboliter från noradrenalin utsöndras i bröstmjölk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Noradrenaline Sintetica efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och nyttan med behandling för kvinnan.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 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, diarré
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 på grund av potent kärlsammandragande verkan kan resultera i kalla och bleka extremiteter och ansikte.

Andningsvägar, bröstkorg 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 kärksammandragande 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:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid hjärtsjukdomar, 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 hjärtmuskontraktionen. 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 1 mg/ml koncentrat till 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 plasmatisk halveringstid på 1 till 2 minuter.

Distribution:

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

Metabolism:

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

Eliminering:

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

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 receptorena.

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

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

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

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

För kompatibilitet med infusionspåsar se avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Efter spädning:

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats för 24 timmar i 25 °C efter spädning till 4 mg/liter och 40 mg/liter noradrenalin i 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning, eller 5 % glukoslösning, eller natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) med 5 % glukos. Av mikrobiologiska skäl bör dock produkten

användas omedelbart. Om användningen inte sker omedelbart ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsbetingelser efter öppnande.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Får ej frysas.

Förvara ampullen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Noradrenaline Sintetica 1 ml/1 mg

Typ I-glasampull, 2 ml, i klart, färglöst glas med OPC ("one point cut").

Kartong med 10 ampuller x 1 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Noradrenaline Sintetica 4 ml/4 mg

Typ I-glasampull, 5 ml, i klart, färglöst glas med OPC ("one point cut").

Kartong med 10 ampuller x 4 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Noradrenaline Sintetica 5 ml/5 mg

Typ I-glasampull, 5 ml, i klart, färglöst glas med OPC ("one point cut").

Kartong med 10 ampuller x 5 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Noradrenaline Sintetica 10 ml/10 mg

Typ I-glasampull, 10 ml, i klart, färglöst glas med OPC ("one point cut").

Kartong med 10 ampuller x 10 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Spädningsinstruktioner:

Spädes före användning med 5 % glukoslösning, eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning, eller 9 mg/ml natriumkloridlösning med 5 % glukos.

Tillsätt antingen 2 ml koncentrat till 48 ml 5 % glukoslösning (eller 9 mg/ml natriumkloridlösning, eller 9 mg/ml natriumkloridlösning med 5 % glukos) för administrering med sprutpump, eller tillsätt 20 ml koncentrat till 480 ml 5 % glukoslösning (eller 9 mg/ml natriumkloridlösning, eller 9 mg/ml natriumkloridlösning med 5 % glukos) för administrering med droppräknare. I båda fallen är den slutliga koncentrationen av infusionsvätskan 40 mg/liter noradrenalin (vilket motsvarar 80 mg/liter noradrenaltartrat). Andra spädningar än 40 mg/liter noradrenalin kan också användas (se avsnitt 4.2). Om andra spädningar än 40 mg/liter noradrenalin används, kontrollera noggrant uträkningarna för infusionshastigheten innan behandlingen påbörjas.

Produkten är kompatibel med PVC-infusionspåsar.

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

57375

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 2019-07-25

Datum för förnyat godkännande: 2021-03-17

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-12-11