

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Noradrenalin Kalceks 1 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver 1 ml ampulle med konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder noradrenalin tartrat tilsvarende 1 mg noradrenalin.

Hver 2 ml ampulle med konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder noradrenalin tartrat tilsvarende 2 mg noradrenalin.

Hver 4 ml ampulle med konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder noradrenalin tartrat tilsvarende 4 mg noradrenalin.

Hver 5 ml ampulle med konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder noradrenalin tartrat tilsvarende 5 mg noradrenalin.

Hver 8 ml ampulle med konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder noradrenalin tartrat tilsvarende 8 mg noradrenalin.

Hver 10 ml ampulle med konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder noradrenalin tartrat tilsvarende 10 mg noradrenalin.

Når det er fortynnet som anbefalt, inneholder hver ml noradrenalin tartrat tilsvarende 40 mg noradrenalin.

Hjelpestoff med kjent effekt

8 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 26,4 mg (eller 1,12 mmol) natrium.

10 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 33 mg (eller 1,40 mmol) natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat)

Klar, fargeløs eller gulaktig oppløsning, praktisk talt uten synlige partikler.

pH i området 3,0 til 4,0.

Osmolalitet 260-310 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Noradrenalin Kalceks 1 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning er anbefalt til bruk hos voksne som et akuttiltak for gjenoppretting av blodtrykk i tilfeller med akutt hypotensjon.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Tilsett 2 ml Noradrenalin Kalceks i 48 ml 50 mg/ml (5 %) glukose (eller annen oppløsning til fortynning nevnt i pkt. 6.6) for administrering med sprøytetpumpe. Infusjonsoppløsningens endelige konsentrasjon er 80 mg/liter noradrenalin tartrat, som tilsvarer 40 mg/liter noradrenalin. Hvis andre fortynninger brukes, skal beregningen kontrolleres nøye før behandlingen starter.

Innledende infusjonshastighet

Den innledende infusjonshastigheten skal være mellom 10 ml/time og 20 ml/time (0,16 ml/min til 0,32 ml/min). Dette tilsvarer 0,8 mg/time til 1,6 mg/time noradrenalartrat (eller 0,4 mg/time til 0,8 mg/time noradrenalin).

Dosetitrering

Når en infusjon med noradrenalin er fastsatt, skal dosen titreres i henhold til den observerte pressoreffekten. Det er store individuelle variasjoner i dosen som trengs for å oppnå og opprettholde normotensjon. Målet skal være å etablere et lavt, normalt systolisk blodtrykk (100–120 mmHg) eller å oppnå et adekvat gjennomsnittlig arterielt blodtrykk (høyere enn 65–80 mmHg –avhengig av pasientens tilstand).

Tabell 1 Dosetitrering av noradrenalin infusjonsvæske, oppløsning

Noradrenalin infusjonsvæske, oppløsning 40 mg/liter (40 mikrog/ml) noradrenalin			
Pasientens vekt	Dosering (mikrog/kg/min) noradrenalin	Dosering (ml/time) noradrenalin	Infusjonshastighet (ml/time)
40 kg	0,05	0,12	3,0
	0,1	0,24	6,0
	0,25	0,60	15,0
	0,5	1,2	30,0
	1	2,4	60
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

Behandlingens varighet og overvåking

Behandling med noradrenalin skal fortsettes til adekvat blodtrykk og vevsperfusjon kan opprettholdes uten behandling. Pasienten skal overvåkes tett så lenge behandlingen med noradrenalin varer. Noradrenalin skal bare administreres av helsepersonell som er kjent med bruk av det og som har egnede fasiliteter for å overvåke pasienten tilstrekkelig.

Seponering

Infusjonene skal reduseres gradvis. Unngå brå seponering som kan føre til akutt hypotensjon.

Nedsatt lever-/nyrefunksjon

Det er ingen erfaring med behandling av pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon.

Eldre

Vanligvis skal dosen til eldre pasienter velges med forsiktighet. Begynn i den nedre delen av doseringsområdet for å gjenspeile den økte hyppigheten av nedsatt lever-, nyre- og hjertefunksjon samt samtidig sykdom eller annen legemiddelbehandling.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av noradrenalin hos barn under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Administrasjonsvei

Intravenøs bruk etter fortynning.

Noradrenalin Kalceks skal fortynnes og skal administreres via sentralt venekateter. Infusjonen skal skje i kontrollert hastighet ved bruk av enten en sprøytepumpe eller infusjonspumpe eller en dråpeteller.

For instruksjoner om rekonstituering og fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Hypotensjon grunnet nedsatt blodvolum (hypovolemi).

Skal ikke brukes med syklopropan og halotan anestetika. Se pkt. 4.5 for interaksjoner.

Bruk av pressoraminer under anestetika med syklopropan eller halotan kan gi alvorlige hjerterytmier. På grunn av muligheten for å øke risikoen for ventrikkelflimmer skal noradrenalin brukes med forsiktighet hos pasienter som får disse eller andre hjertesensibiliserende midler, eller som utviser dyp hypoksi eller hyperkarbi.

Unngå administrering i venene i nedre ekstremiteter hos eldre og pasienter med okklusive sykdommer grunnet mulig vasokonstriksjon (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Må ikke brukes ufortynnet.

Noradrenalin skal ikke gis til pasienter med hypotensjon grunnet manglende blodvolum, unntatt som akuttiltak for å opprettholde koronar og cerebral arterieperfusjon frem til behandling for blodvolumerstatning kan fullføres.

Noradrenalin skal bare brukes sammen med egnet behandling for blodvolumerstatning.

Hvis noradrenalin administreres kontinuerlig for å opprettholde blodtrykk i fravær av blodvolumerstatning, kan følgende oppstå: alvorlig perifer og visceral vasokonstriksjon, nedsatt nyreperfusjon og vannlating, dårlig systemisk blodsirkulasjon på tross av "normalt" blodtrykk,

vevshypoksi og laktoseacidose. Blodvolumerstatning kan administreres før og/eller samtidig med dette midlet. Hvis blod eller blodplasma er indisert for å øke blodvolumet, skal det imidlertid administreres separat (f.eks. hvis det gis samtidig, skal Y-slange og individuelle beholdere brukes).

Forlenget administrering av en potent vasopressor kan føre til redusert plasmavolum. Dette skal korrigeres kontinuerlig med egnet behandling for væske- og elektrolytterstatning. Hvis plasmavolumet ikke korrigeres, kan det oppstå hypotensjon når noradrenalin seponeres, eller blodtrykket kan opprettholdes med risiko for alvorlig perifer og visceral vasokonstriksjon (f.eks. nedsatt nyreperfusjon) med reduksjon i blodsirkulasjon og vevsperfusjon med påfølgende vevshypoksi og laktoseacidose og mulig iskemisk skade; koldbrann i ekstremitetene er rapportert i sjeldne tilfeller.

Når noradrenalin infunderes, skal blodtrykket og flythastigheten kontrolleres ofte for å unngå hypertensjon, som kan være forbundet med bradykardi samt hodepine og perifer iskemi, inkludert koldbrann i ekstremitetene i sjeldne tilfeller. Ekstravasasjon kan gi lokal vevsnekrose (se punktet "Ekstravasasjon" nedenfor).

Utvis forsiktighet hos pasienter med større dysfunksjon i venstre ventrikkel forbundet med akutt hypotensjon. Støttende behandling skal igangsettes samtidig med diagnostisk vurdering. Noradrenalin skal være forbeholdt pasienter med kardiogent sjokk og refraktær hypotensjon, særlig hos pasienter uten forhøyet systemisk vaskulær motstand.

Forekomst av hjerterytmeforstyrrelser under behandling må føre til at dosen reduseres.

Hjerterytmier kan oppstå når noradrenalin brukes sammen med hjertesensibiliserende midler, og kan være mer sannsynlig hos pasienter med hypoksi eller hyperkarbi.

Det skal utvises særlig forsiktighet hos pasienter med koronar, mesenterial eller perifer vaskulær trombose fordi noradrenalin kan øke iskemien og forstørre infarktområdet, med mindre behandlende lege mener at administrering av noradrenalin er nødvendig i en livreddende prosedyre. På samme måte skal det utvises forsiktighet hos pasienter med hypotensjon etter myokardinfarkt og hos pasienter med angina, særlig Prinzmetals variant angina, diabetes, hypertensjon eller hypotyreoidisme (se pkt. 4.8).

Det skal utvises særlig forsiktighet hos pasienter med leversvikt, alvorlig nedsatt nyrefunksjon, iskemisk hjertesykdom og forhøyet intrakranielt trykk. Overdoser eller konvensjonelle doser hos overfølsomme personer (f.eks. hypertyreoid pasienter) kan forårsake alvorlig hypertensjon med voldsom hodepine, fotofobi, bankende smerte bak brystbenet, blekhet, intens svetting og oppkast. Hypertensjon kan etterhvert føre til akutt lungeødem, arytmier eller hjerrestans.

Det skal utvises forsiktighet ved diabetes, da det øker blodglukosenivåene (på grunn av den glykogenolytiske virkningen i leveren og hemmingen av insulinfrigjøring fra bukspyttkjertelen).

Eldre personer kan være spesielt følsomme for effektene av noradrenalin på grunn av mer hyppig forekomst av nedsatt lever-, nyre- og hjertefunksjon og samtidig sykdom eller behandling med andre legemidler.

Bruk av noradrenalin hos barn er ikke anbefalt (se pkt. 4.2 og 5.2).

Noradrenalin skal bare brukes av leger som er kjent med de selektive indikasjonene for bruk.

Når det er indisert, må egnet blod- eller væskeerstatningsbehandling sammen med bruk av rygggleie med bena høyt iverksettes og opprettholdes før og/eller under behandling med dette produktet. Når noradrenalin infunderes, skal blodtrykk og flythastighet kontrolleres ofte for å unngå hypertensjon. Derfor er det ønskelig å registrere blodtrykket hvert andre minutt fra det tidspunktet administreringen starter og frem til ønsket blodtrykk er oppnådd, og deretter hvert femte minutt hvis administreringen fortsetter. Flythastigheten må overvåkes konstant, og pasienten må aldri være uten tilsyn mens han/hun mottar noradrenalin. Hypertensjon kan etter hvert føre til akutt lungeødem, arytmier eller hjerrestans.

Infusjonen av noradrenalin skal stoppes gradvis, da plutselig opphør kan forårsake et katastrofalt blodtrykksfall.

Ekstravasasjon

Infusjonsstedet skal kontrolleres ofte for fri flyt. Det skal utvises forsiktighet for å unngå ekstravasasjon av noradrenalin til vev, da det kan føre til lokal nekrose på grunn av legemidlets vasokonstriktive effekt. Bleking langs den infunderte venen, noen ganger uten åpenbar ekstravasasjon, har vært tilskrevet sammentrekning av *vasa vasorum* med økt gjennomtrengelighet av veneveggen, slik at noe lekkasje har vært mulig. I sjeldne tilfeller kan dette utvikle seg til overflateslim, særlig under infundering i vener i bena hos eldre pasienter eller hos pasienter som lider av obliterativ karsykdom. Hvis det oppstår bleking, skal det vurderes å bytte infusjonssted med jevne mellomrom slik at effektene av lokal vasokonstriksjon kan avta.

VIKTIG –Motgift for ekstravasasjonsiskemi

For å hindre slimdannelse og nekrose i områder der ekstravasasjon har funnet sted, skal området infiltreres så snart som mulig med 10 ml til 15 ml saltvannoppløsning som inneholder 5 mg til 10 mg fentolamin, et adrenergt blokkeringsmiddel. En sprøyte med en tynn hypodermisk nål skal brukes med oppløsningen som infiltreres rikelig over hele området. Dette identifiseres lett på det kalde, harde og bleke utseendet. Sympatisk blokkade med fentolamin gir umiddelbare og iøynefallende lokale hyperemiske endringer hvis området infiltreres innen 12 timer. Fentolamin skal gis så snart som mulig etter at ekstravasasjonen ble oppdaget, og infusjonen skal stoppes.

Hjelpestoffer

Ampuller med 1 ml, 2 ml, 4 ml eller 5 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per ampulle, og er så godt som "natriumfrie".

Hver ampulle med 8 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 26,4 mg (1,12 mmol) natrium, tilsvarende 1,32 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Hver ampulle med 10 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 33 mg (1,40 mmol) natrium, tilsvarende 1,65 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Frarådede kombinasjoner

- Flyktige halogenerte anestetika: alvorlig ventrikulær arytmi (økning i hjertets eksitabilitet).
- Antidepressiva med imipramin: paroksysmal hypertensjon med mulighet for arytmi (hemming av at sympatomimetika kommer inn i sympatiske fibre).
- Serotonerg-adrenerge antidepressiva: paroksysmal hypertensjon med mulighet for arytmi (hemming av at sympatomimetika kommer inn i sympatiske fibre).
- Digitalisglykosider.
- Levodopa.
- Klorfeniraminhydroklorid, tripelelennaminhydroklorid og desipramin: betydelig økning i toksisiteten til noradrenalin.
- Antihistaminer, da noen av disse kan blokkere inntaket av katekolaminer via perifert vev og øke toksisiteten til injisert noradrenalin.

Bruk av pressoraminer med syklopropan, halotan, kloroform, enfluran eller andre halogenerte anestetika kan forårsake alvorlige hjerterytmier. På grunn av muligheten for å øke risikoen for ventrikkelflimmer skal noradrenalin brukes med forsiktighet hos pasienter som får disse eller andre hjertesensibiliserende midler, eller som utviser dyp hypoksi eller hyperkarbi.

Kombinasjoner som krever forholdsregler

- Ikke-selektive monoaminoksidase (MAO)-hemmere: vanligvis moderat økning i pressoreffekten til sympatomimetika. Skal bare brukes under tett medisinsk overvåking.
- Selektive MAO-hemmere: ved ekstrapolering fra ikke-selektive MAO-hemmere, risiko for økt pressoreffekt. Skal bare brukes under tett medisinsk overvåking.
- Linezolid: ved ekstrapolering fra ikke-selektive MAO-hemmere, risiko for økt pressoreffekt. Skal bare brukes under tett medisinsk overvåking.

Noradrenalin skal brukes med ekstrem forsiktighet hos pasienter som får MAO-hemmere eller innen 14 dager etter seponering av slik behandling.

Effektene av noradrenalin kan forsterkes av guanetidin, guanadrel, reserpin, metyldopa eller trisykliske antidepressiva, amfetamin, doksapram, mazindol, rauvolfia-alkaloider.

Det må utvises forsiktighet når noradrenalin brukes med alfa- og betablokkere ettersom det kan føre til alvorlig hypertensjon.

Det må utvises forsiktighet når noradrenalin brukes sammen med følgende legemidler ettersom det kan føre til økte hjerteeffekter: thyroidehormoner, hjerteglykosider, antiarytmika.

Ergotalkaloider (ergoloide mesylater, ergotamin, dihydroergotamin, ergometrin, metylergometrin og metysergid) eller oksytocin kan forsterke vasopressor- og vasokonstriktive effekter.

Samtidig administrering av propofol og noradrenalin kan føre til propofol-infusjonssyndrom (PRIS). Desmopressin eller vasopressin: Den diuretiske effekten reduseres. Litium reduserer effekten av noradrenalin.

Infusjonsoppløsninger med noradrenalin skal ikke blandes med andre legemidler (unntatt de som er nevnt i pkt. 6.6).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Noradrenalin kan svekke perfusjon i placenta og indusere føtal bradykardi. Det kan også ha en sammentrekkende effekt på livmoren til den gravide og føre til føtal asfyksi i sen graviditet. Disse mulige risikoene for fosteret skal derfor veies opp mot den potensielle fordelene for moren.

Amming

Det er ukjent om dette legemidlet blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Ettersom mange legemidler skilles ut i morsmelk, må det utvises forsiktighet når noradrenalin administreres til en kvinne som ammer.

Fertilitet

Det er ikke utført studier for å samle inn data om fertilitet for noradrenalin.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ingen informasjon er tilgjengelig. Det anbefales derfor å ikke kjøre eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Tabell 2 lister opp bivirkninger som er rapportert etter behandling med noradrenalin. Dataene er for det meste samlet inn fra spontan rapportering. På grunn av problemene med å beregne rapporteringshyppighet fra spontan rapportering, er hyppigheten for de oppførte bivirkningene "ikke kjent" (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Bivirkningene er oppgitt etter synkende hyppighet innenfor hver organklasse (SOC).

Tabell 2 Bivirkninger rapportert med noradrenalin gjennom spontan rapportering

Organklasser (SOC)	Bivirkninger
Psykiatriske lidelser	Angst, søvnløshet, forvirring, svakhet, psykotisk tilstand
Nevrologiske sykdommer	Forbigående hodepine, tremor
Hjertesykdommer	Bradykardi ¹ , arytmi, endringer i elektrokardiogram, takykardi, kardiogent sjokk, stresskardiomyopati, palpitasjoner, økning i sammentrekninger i hjertemuskelen på grunn av den beta-adreneriske effekten på hjertet (inotrop og kronotrop)
Karsykdommer	Hypertensjon, perifer iskemi ² inkludert koldbrann i ekstremitetene, redusert plasmavolum ved langvarig bruk, iskemisk skade grunnet potent vasokonstriktiv effekt kan føre til kulde og blekhet i armer og ben
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme, oppkast
Hud- og underhudssykdommer	Blekhet, arrdannelse i huden, blåaktig hudfarge, hetetokter eller rødhet i huden, hudutslett, elveblest eller kløe
Sykdommer i nyre og urinveier	Urinretensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Ekstravasasjon, nekrose på injeksjonsstedet

¹ Bradykardi, trolig som et refleksresultat av økt blodtrykk

² Iskemi, grunnet potent vasokonstriktiv effekt og vevshypoksi

Kontinuerlig administrering av vasopressor for å opprettholde blodtrykk i fravær av blodvolumerstatning kan gi følgende symptomer:

- alvorlig perifer og visceral vasokonstriksjon
- redusert blodsirkulasjon i nyrene
- redusert urinproduksjon
- hypoksi
- øke laktatnivåer i serum

Ved overfølsomhet eller overdose kan følgende effekter ses hyppigere: hypertensjon, fotofobi, smerte bak brystbenet, smerte i svelget, blekhet, intens svetting og oppkast.

Vasopressor-effekten (på grunn av den adrenerge effekten på blodkarene) kan reduseres med samtidig administrering av et alfablokkerende middel (fentolaminmesilat), mens administrering av et betablokkerende middel (propanolol) kan føre til at produktets stimulerende effekt på hjertet reduseres og den blodtrykksforhøyende effekten (gjennom redusert dilatering av arteriolene) økes på grunn av beta-1-adrenerg stimulering.

Forlenget administrering av en potent vasopressor kan føre til reduksjon av plasmavolum. Dette skal korrigeres kontinuerlig med egnet behandling for vann- og elektrolytterstatning. Hvis plasmavolumene ikke korrigeres, kan det oppstå hypotensjon når noradrenalin seponeres, eller blodtrykket kan opprettholdes med risiko for alvorlig perifer og visceral vasokonstriksjon med redusert blodsirkulasjon.

Hypertensjon kan oppstå, noe som kan være forbundet med bradykardi samt hodepine og perifer iskemi, inkludert koldbrann i armer og ben.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Symptomer

Overdose kan føre til hodepine, alvorlig hypertensjon, refleks-bradykari, markert økning i perifer motstand samt redusert minuttvolum. Disse kan ledsages av voldsom hodepine, hjerneblødning, fotofobi, smerte bak brystbenet, blekhet, feber, intens svetting, lungeødem og oppkast.

Behandling

Ved utilsiktet overdose, som vist ved overdreven økning i blodtrykk, skal legemidlet seponeres til pasientens tilstand er stabilisert.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: hjerteterapi, adrenerge og dopaminerge midler, ATC-kode: C01CA03

Noradrenalin har en svært potent effekt på alfareseptorer og en mer moderat effekt på beta-1-reseptorer. Noradrenalin forårsaker generell vasokonstriksjon, bortsett fra på koronarkarene som dilateres indirekte ved at oksygenforbruket øker. Dette fører til en kraftigere (og i fravær av vagushemming) og raskere myokardkontraksjon. Perifer motstand øker, og diastolisk og systolisk trykk øker.

De vaskulære effektene av noradrenalin i doser som er vanlige i klinisk bruk, kommer av den samtidige stimuleringen av alfa- og beta-adrenerge reseptorer i hjerte- og karsystemet. Med unntak av i hjertet er virkningen hovedsakelig på alfa-reseptorene. Dette fører til en kraftigere (og i fravær av vagushemming) og raskere myokardkontraksjon. Perifer motstand øker, og diastolisk og systolisk trykk øker.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Det finnes to stereoisomerer av noradrenalin, den biologisk aktive L-isomeren er den som finnes i Noradrenalin Kalceks 1 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Absorpsjon

- Subkutan: Dårlig
- Oral: Noradrenalin inaktiveres raskt i mage-tarm-kanalen etter oral administrering.
- Etter intravenøs administrering har noradrenalin en halveringstid i plasma på ca. 1 til 2 minutter.

Distribusjon

Noradrenalin klareres raskt fra plasma ved en kombinasjon av cellereopptak og metabolisme. Det krysser ikke enkelt blod-hjerne-barrieren.

Biotransformasjon

- Metylering ved katekol-o-metyltransferase
- Deaminering ved monoaminoksydase (MAO)
- Endelig metabolitt fra begge er 4-hydroksy-3-metoksyymandelsyre
- Overgangsmetabolitter inkluderer normetanefrin og 3,4-dihydroksymandelsyre.

Eliminasjon

Noradrenalin elimineres hovedsakelig som glukoronid eller sulfatkonjugater av metabolismen i urinen. Opptil 16 % av en intravenøs dose skilles ut uendret i urinen med metylerte og deaminerte metabolitter i fri og konjugert form.

Pediatrisk populasjon

Ingen data er tilgjengelig om erfaring fra farmakokinetiske studier hos pediatriske aldersgrupper.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

De fleste bivirkningene som kan tilskrives sympatomimetika kommer av overdreven stimulering av det sympatiske nervesystemet via de ulike adrenerge reseptorene.

Noradrenalin kan svekke perfusjon i placenta og indusere føtal bradykardi. Det kan også ha en sammentrekkende effekt på livmoren til den gravide og føre til føtal asfyksi i sen graviditet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Natriumklorid
Saltsyre (for justering av pH)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Det har vært rapportert at infusjonsoppløsninger som inneholder noradrenalin tartrat, er inkompatible med følgende stoffer: jernsalter, alkalier og oksiderende stoffer, barbiturater, klorfeniramin, klortiazid, nitrofurantoin, novobiocin, fenytoin, natriumbikarbonat, natriumjodid, streptomycin, sulfadiazin og sulfafurazol.

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet

1 ml, 2 ml: 18 måneder
4 ml, 5 ml, 8 ml, 10 ml: 2 år

Holdbarhet etter åpning av ampullen

Den fortynnede oppløsningen skal klargjøres umiddelbart etter åpning.

Holdbarhet etter fortynning

Kjemisk og fysisk stabilitet i bruk er dokumentert for 48 timer ved 25 °C og 2-8 °C når fortynnet til 4 mg/liter og 40 mg/liter noradrenalin i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning, eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) med glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal den fortynnede oppløsningen brukes umiddelbart. Hvis den ikke brukes umiddelbart, er holdbarhet og -betingelser før bruk brukerens ansvar og skal normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2–8 °C med mindre fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Oppbevar ampullene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

1 ml, 2 ml, 4 ml, 5 ml, 8 ml eller 10 ml oppløsning fylt i fargeløse glassampuller med ett punktkutt. Ampullene er pakket i en innerpakning og lagt i en kartongeske.

Pakningsstørrelser: 5 eller 10 ampuller

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Kun til engangsbruk. Kasser eventuelt ubrukt produkt.

Oppløsningen skal inspiseres visuelt før bruk. Oppløsningen må ikke brukes hvis den inneholder synlige partikler/faste stoffer.

Må ikke brukes hvis oppløsningen har en brun farge.

Fortynnes før bruk med:

- glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning eller
- natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning eller
- natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) med glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning

Tilsett enten 2 ml konsentrat til 48 ml glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning (eller en av de andre ovennevnte oppløsningene til fortynning) for administrering med sprøytepumpe, eller tilsett 20 ml konsentrat i 480 ml glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning (eller en hvilken som helst av de ovennevnte oppløsningene for fortynning) for administrering med dråpeteller. I begge tilfeller er infusjonsoppløsningens endelige konsentrasjon 40 mg/liter noradrenalin (som tilsvarer 80 mg/liter noradrenalartrat). Andre fortynninger enn 40 mg/liter noradrenalin kan også brukes (se pkt. 4.2). Hvis en annen fortynning enn 40 mg/liter noradrenalin brukes, skal beregningen av infusjonshastighet kontrolleres nøye før behandlingen starter.

Produktet er kompatibelt med infusjonsposser i polyvinylklorid (PVC), etylvinylacetat (EVA) eller polyetylen (PE).

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AS Kalceks
Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Latvia
Tlf.: +371 67083320
e-post: kalceks@kalceks.lv

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

19-12907

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 7. mai 2020

10. OPPDATERINGSDATO

07.07.2022