

 26. juli 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Mykronor, injektions-/infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

32099

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Mykronor

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver ml opløsning til injektion/infusion indeholder 10 mikrogram noradrenalin-tartrat monohydrat, svarende til 5 mikrogram vandfrit noradrenalin.

Hvert 20 ml hætteglas indeholder 200 mikrogram noradrenalin-tartrat monohydrat, svarende til 100 mikrogram vandfrit noradrenalin.

Hvert 50 ml hætteglas indeholder 500 mikrogram noradrenalin-tartrat monohydrat, svarende til 250 mikrogram vandfrit noradrenalin.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder natrium.

Hver ml opløsning til injektion/infusion indeholder 3,54 mg svarende til 0,15 mmol natrium.

Hvert 20 ml hætteglas indeholder ca. 71 mg svarende til 3 mmol natrium.

Hvert 50 ml hætteglas indeholder ca. 177 mg svarende til 7,5 mmol natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektions-/infusionsvæske, opløsning

Klar og farveløs opløsning næsten uden synlige partikler.

pH: 3,7 til 4,1

Osmolalitet: 260-320 mOsm/kg.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Reetablering og opretholdelse af det perioperative blodtryk efter hypotension, der er induceret af rygmarvsbedøvelse eller generel anæstesi hos voksne.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Denne præsentation passer til perioperative forhold. Koncentrationen er ikke tilpasset intensivafdelinger.

Dosering

Dette lægemiddel skal ikke fortyndes inden brug. Det leveres klar til brug og må ikke blandes med andre lægemidler. Det er egnet til injektion eller kontinuerlig infusion gennem et perifert venekateter.

Patienten skal overvåges omhyggeligt under hele behandlingen med noradrenalin.

Noradrenalin må kun administreres af sundhedspersonale, der har erfaring i brugen af det og har de nødvendige faciliteter til en tilstrækkelig overvågning af patienten.

*Initial hastighed*

Den initiale infusionsdosis er mellem 0,02 µg/kg/min og 0,05 µg/kg/min noradrenalin (svarende til 0,04 µg/kg/min og 0,1 µg/kg/min noradrenalin-tartrat). En initial intravenøs bolus på 5 µg til 10 µg noradrenalin (10 µg til 20 µg noradrenalin-tartrat) kan administeres før starten på infusionen efter rygmarvsbedøvelse eller induktionen af generel anæstesi.

*Dosistitrering*

Når en infusion med noradrenalin er blevet etableret, kan dosis hæves eller sænkes efter den behandlende læges skøn for at opretholde et tilfredsstillende målblodtryk i den perioperative periode. Dosen skal tilpasses i overensstemmelse med patientens alder, vægt og kliniske tilstand.

En intravenøs bolus på 5 µg til 10 µg noradrenalin (10 µg til 20 µg noradrenalin-tartrat) kan administreres, hvis det er nødvendigt at øge blodtrykket hurtigt.

| Noradrenalin opløsning til infusion 5 mikrogram/ml noradrenalin-base |
| --- |
| Patientens vægt | Dosering (μg/kg/min)noradrenalin- base | Dosering (μg/kg/min)noradrenalin-tartrat | Infusionshastighed(ml/t) |
| 50 kg | 0,01 | 0,02 | 6 |
| 0,02 | 0,04 | 12 |
| 0,03 | 0,06 | 18 |
| 0,04 | 0,08 | 24 |
| 0,05 | 0,1 | 31 |
| 0,06 | 0,12 | 36 |
| 0,07 | 0,14 | 42 |
| 0,08 | 0,16 | 48 |
| 60 kg | 0,01 | 0,02 | 7,2 |
| 0,02 | 0,04 | 14,4 |
| 0,03 | 0,06 | 21,6 |
| 0,04 | 0,08 | 28,8 |
| 0,05 | 0,1 | 36 |
| 0,06 | 0,12 | 43,2 |
| 0,07 | 0,14 | 50,4 |
| 0,08 | 0,16 | 57,6 |
| 70 kg | 0,01 | 0,02 | 8,4 |
| 0,02 | 0,04 | 16,8 |
| 0,03 | 0,06 | 25,2 |
| 0,04 | 0,08 | 33,6 |
| 0,05 | 0,1 | 42 |
| 0,06 | 0,12 | 50,4 |
| 0,07 | 0,14 | 58,8 |
| 0,08 | 0,16 | 67,2 |
| 80 kg | 0,01 | 0,02 | 9,6 |
| 0,02 | 0,04 | 19,2 |
| 0,03 | 0,06 | 28,8 |
| 0,04 | 0,08 | 38,4 |
| 0,05 | 0,1 | 48 |
| 0,06 | 0,12 | 57,6 |
| 0,07 | 0,14 | 67,2 |
| 0,08 | 0,16 | 76,8 |
| 90 kg | 0,01 | 0,02 | 10,8 |
| 0,02 | 0,04 | 21,6 |
| 0,03 | 0,06 | 32,4 |
| 0,04 | 0,08 | 43,6 |
| 0,05 | 0,1 | 54 |
| 0,06 | 0,12 | 64,8 |
| 0,07 | 0,14 | 75,6 |
| 0,08 | 0,16 | 86,4 |

*Varighed af behandling og monitorering*

Noradrenalin-infusion skal fortsættes gennem den perioperative periode, så lang tid som man mener det er nødvendigt for at opretholde et tilfredsstillende blodtryk og vævsperfusion.

*Seponering af behandlingen*

Infusioner skal gradvis reduceres, og man skal undgå en brat seponering, som kan resultere i akut hypotension.

Nedsat lever-/nyrefunktion

Der er ingen erfaring med behandling af patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion.

*Ældre patienter*

Generelt skal dosisvalg til en ældre patient være forsigtigt og starte i den lave ende af doseringsområdet for at tage højde for, at der er større hyppighed af nedsat lever-, nyre- eller hjertefunktion og samtidig sygdom eller anden lægemiddelbehandling.

*Pædiatrisk population*

Dette lægemiddel er kun indikeret til voksne.

Noradrenalins sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Til intravenøs brug.

Dette lægemiddel er en opløsning, der er klar til engangsbrug, og som ikke skal fortyndes inden brug.

Det kan administreres som kontinuerlig infusion eller bolusinjektion gennem et perifert venekateter.

Infusionen kan administreres ved en kontrolleret hastighed ved hjælp af enten en sprøjtepumpe, en infusionspumpe eller en dråbetæller.

*Infusionssted*

Dette lægemiddel skal infunderes gennem et perifert eller centralt venekateter.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Må ikke bruges sammen med cyklopropan, halothan anæstetika. For interaktioner se pkt. 4.5.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Dette lægemiddel kan bruges til injektion/infusion gennem et perifert venekateter.

Infusionen skal ske ved en kontrolleret hastighed ved hjælp af enten en sprøjtepumpe, en infusionspumpe eller en dråbetæller. Denne præsentation egner sig til perioperative forhold. Koncentrationen er ikke tilpasset intensivafdelinger.

Noradrenalin må kun bruges i forbindelse med en passende erstatning af blodvolumen.

Hvis noradrenalin administreres kontinuerligt for at opretholde blodtrykket ved manglende erstatning af blodvolumen, kan følgende forekomme: svær perifer og visceral vasokonstriktion, nedsat nyreperfusion og urinudskillelse, dårlig systemisk blodgennemstrømning på trods af "normalt" blodtryk, vævshypoksi og laktatacidose. Erstatning af blodvolumen kan administreres før og/eller samtidig med dette middel. Men hvis helblod eller blodplasma er indiceret til at øge blodvolumen, skal det administreres separat (f.eks. hvis det gives samtidigt, skal der bruges Y-slanger og individuelle beholdere).

Langvarig indgivelse af en potent vasopressor kan resultere i volumendepletering af plasma, som kontinuerligt skal korrigeres med passende væske- og elektrolyt­erstatningsterapi. Hvis plasmavolumener ikke korrigeres, kan hypotension muligvis komme igen, når noradrenalin seponeres, eller blodtrykket kan opretholdes med risiko for alvorlig perifer og visceral vasokonstriktion (f.eks. nedsat nyreperfusion) med nedsat blodgennemstrømning og vævsperfusion med efterfølgende vævshypoksi og laktatacidose og mulig iskæmisk skade; koldbrand i ekstremiteter rapporteres sjældent.

Der skal udvises særlig forsigtighed hos patienter med koronar, mesenteriel eller perifer vaskulær trombose, fordi noradrenalin kan øge iskæmien og udvide området for infarkt, medmindre administration af noradrenalin efter den behandlende læges mening er nødvendig som en livreddende procedure. Der skal udvises særlig forsigtighed hos patienter med leversvigt, alvorlig nedsat nyrefunktion, iskæmiske hjertesygdomme og forhøjet intrakranielt tryk.

Tilsvarende forsigtighed skal iagttages hos patienter med hypotension efter myokardieinfarkt og hos patienter med angina, især Prinzmetals angina, diabetes, hypertension eller hyperthyreoidisme (se pkt. 4.8).

Ældre personer kan være særligt følsomme over for virkningerne af noradrenalin på grund af den større hyppighed af lever-, nyre- eller hjertedysfunktion og samtidig sygdom eller anden lægemiddelbehandling.

Det er ikke tilrådeligt at bruge noradrenalin til børn (se pkt. 4.2 og 5.2).

Noradrenalin må kun administreres af sundhedspersonale, der er bekendt med brugen af det og har de nødvendige faciliteter til en tilstrækkelig overvågning af patienten. Hvor der er indikation for det, skal passende erstatningsterapi af blod eller væske sammen med indtagelse af liggende stilling med elevation af benene iværksættes og opretholdes før og/eller under behandling med dette produkt. Ved infusion af noradrenalin skal blodtrykket og flowhastigheden kontrolleres hyppigt for at undgå hypertension. Det anbefales derfor at registrere blodtrykket hvert andet minut fra det tidspunkt, hvor administrationen starter, og indtil det ønskede blodtryk er opnået, og herefter hvert femte minut, hvis administrationen fortsættes. Flowhastigheden skal overvåges konstant, og patienten må aldrig efterlades uden opsyn, mens denne får noradrenalin. Hypertension kan med tiden føre til akut lungeødem, arytmi eller hjertestop.

Hjertearytmier kan opstå, når noradrenalin bruges i forbindelse med sensibiliserende midler for hjertet, og kan være mere sandsynlige hos patienter med hypoksi eller hyperkapni.

Infusionen af noradrenalin skal stoppes gradvist, da pludseligt ophør kan frembringe et katastrofalt fald i blodtrykket.

Administration i venerne i benene hos ældre og patienter med okklusive sygdomme på grund af mulig vasokonstriktion bør undgås (se pkt. 4.2 - Infusionssted).

Ekstravasation

Infusionen skal kontrolleres hyppigt for frit gennemløb. Der skal udvises forsigtighed for at undgå ekstravasation af noradrenalin i vævene, da der kan opstå lokal nekrose på grund af lægemidlets vasokonstriktive virkemåde. Blegning langs den infunderede vene, undertiden uden åbenbar ekstravasation, er blevet tilskrevet forsnævring af vasa vasorum med øget permeabilitet i venevæggen, hvilket muliggør lækage. Dette kan i sjældne tilfælde udvikle sig til overfladisk afstødning især under infusion i venerne i benene hos ældre patienter eller hos patienter, der lider af oblitererende vaskulær sygdom. Hvis der forekommer blegning, skal man overveje at ændre infusionsstedet med mellemrum for at gør det muligt for virkningerne af lokal vasokonstriktion at aftage.

VIGTIGT - Antidot til ekstravasation og iskæmi

For at undgå afstødning og nekrose i områder, hvor der har været ekstravasation, skal området infiltreres hurtigst muligt med 10 ml til 15 ml saltvandsopløsning, der indeholder fra 5 mg til 10 mg phentolamin, en adrenerg blokker. Der skal anvendes en sprøjte med en fin hypodermisk kanyle, og opløsningen skal infiltreres i rigelige mængder i hele området, som let kan identificeres med sit kolde, hårde og blege udseende. Sympaticusblokade med phentolamin forårsager øjeblikkelige og iøjnefaldende lokale hyperæmiske ændringer, hvis området infiltreres inden for 12 timer. Phentolamin skal gives hurtigst muligt, efter at ekstravasationen er bemærket, og noradrenalininfusionen stoppes.

Dette lægemiddel indeholder 71 mg natrium for hvert 20 ml hætteglas, svarende til 3,6 % af WHO’s anbefalede maksimale daglige indtagelse på 2 g natrium for en voksen.

Dette lægemiddel indeholder 177 mg natrium for hvert 50 ml hætteglas, svarende til 8,9 % af WHO’s anbefalede maksimale daglige indtagelse på 2 g natrium for en voksen.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

**Kombinationsbehandlinger, der skal undgås**

* *Flygtige halogenanæstetika:* Svær ventrikulær arytmi (stigning i kardial excitabilitet).
* *Imipramin antidepressiva, guanethidin, reserpin*: paroksysmal hypertension med mulig arytmi (hæmning af indførelsen af sympatomimetika i sympatiske fibre).
* *Serotonerge-adrenerge antidepressiva*: paroksysmal hypertension med mulig arytmi (hæmning af indførelsen af sympatomimetika i sympatiske fibre).

**Følgende kombinationsbehandlinger kræver forsigtighed**

* *Non-selektive MAO-hæmmere*: stigning i sympathomimetikaets pressoreffekt, som plejer at være moderat. Bør kun bruges under tæt lægeovervågning.
* *Selektive MAO-A-hæmmere, linezolid og methylenblåt:* Ved ekstrapolering fra non-selektive MAO-hæmmere, er der risiko for stigning i pressoreffekten. Bør kun bruges under tæt lægeovervågning.

Forsigtighed er påkrævet, når man bruger noradrenalin sammen med betablokkere, da der kan opstå alvorlig hypertension.

Forsigtighed er påkrævet, når man bruger noradrenalin sammen med følgende lægemidler, da de kan forårsage øgede kardiale virkninger: thyroideahormoner, hjerteglykosider, antiarytmika.

Ergotalkaloider eller oxytocin kan forstærke vasopressoren og de vasokonstriktive effekter.

Samtidig administration af propofol og noradrenalin kan medføre propofolinfusionssyndrom (PRIS).

Noradrenalininfusionspræparater må ikke blandes med andre lægemidler.

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af noradrenalin til gravide kvinder. Data fra dyrestudier er utilstrækkelige hvad angår reproduktionstoksicitet. Noradrenalin kan forringe den placentale perfusion og fremkalde bradykardi hos fosteret. Det kan desuden have en sammentrækkende virkning på den gravide livmoder og medføre føtal asfyxi sent i graviditeten. Disse mulige risici for fosteret skal derfor overvejes i forhold til den mulige fordel for moderen.

Dette lægemiddel tilrådes ikke under graviditet, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med noradrenalin.

Amning

Det er ukendt, om noradrenalin udskilles i human mælk. Noradrenalin absorberes dog ikke oralt, og eksponering i mælken forventes derfor ikke at have bivirkninger for det ammede barn. Dette lægemiddel kan anvendes med forsigtighed, hvis du ammer.

Fertilitet

Der er ikke udført forsøg med henblik på at indsamle fertilitetsdata for noradrenalin.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der foreligger ingen oplysninger. De forhold under hvilke noradrenalin bruges, udelukker muligheden for at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

I tabel 1 er der opført bivirkninger, der er forekommet efter behandling med noradrenalin. Disse data er i vid udstrækning blevet indsamlet via spontan indrapportering, og på grund af problemerne ved beregning af rapporteringshyppighed ud fra spontan indrapportering er hyppigheden af de opførte bivirkninger ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra de tilgængelige data). Bivirkningerne er angivet efter faldende hyppighed inden for den enkelte systemorganklasse (SOC).

**Tabel 1:** Bivirkninger, der er indberettet i forbindelse med noradrenalin via spontan indrapportering

|  |  |
| --- | --- |
| **Systemorganklasse (SOC)**  | **Bivirkninger**  |
| **Psykiske forstyrrelser**  | Angst, insomni  |
| **Nervesystemet**  | Forbigående hovedpine, tremor, svimmelhed.  |
| **Øjne**  | Akut glaukom (grøn stær).  |
| **Hjerte**  | Bradykardi1, arytmi, ændringer på elektrokardiogrammet, takykardi, kardiogent shock, stressudløst kardiomyopati.  |
| **Vaskulære sygdomme**  | Hypertension, perifer iskæmi2 herunder koldbrand i ekstremiteterne, volumendepletering af plasma ved langvarig brug.  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum**  | Dyspnø.  |
| **Mave-tarm-kanalen** | Kvalme og opkastning. |
| **Nyrer og urinveje** | Urinretention. |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet**  | Ekstravasation, nekrose på injektionsstedet  |

1 Bradykardi, sandsynligvis som følge af en stigning i blodtrykket.

2 Iskæmi, på grund af kraftig vasokonstriktion og vævshypoksi.

Overdosis eller konventionelle doser hos overfølsomme personer (f.eks. hyperthyreoide patienter) kan forårsage svær hypertension med voldsom hovedpine, fotofobi, jagende retrosternale smerter, bleghed, feber, intens svedtendens og opkastning. Hypertension kan med tiden føre til akut lungeødem, arytmi eller hjertestop.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Symptomer

Overdosering kan resultere i hovedpine, svær hypertension, refleksbradykardi, markant stigning i perifer modstand og et fald i hjerteminutvolumen. Dette kan være ledsaget af voldsom hovedpine, hjerneblødning, fotofobi, retrosternale smerter, bleghed, feber, intens svedtendens, lungeødem og opkastning.

Håndtering

I tilfælde af utilsigtet overdosering, hvilket viser sig ved stor stigning i blodtrykket, skal infusionshastigheden reduceres eller lægemidlet seponeres, indtil patientens tilstand stabiliseres.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: C 01 CA 03. Adrenerge og dopaminerge midler.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

De vaskulære virkninger af noradrenalin i de doser, der normalt anvendes klinisk, skyldes samtidig stimulering af alfa- og beta-adrenerge receptorer i hjerte-karsystemet. Bortset fra i hjertet er dets virkning fortrinsvis på alfareceptorerne. Dette resulterer i en stigning i styrken (og i fravær af vagal hæmning) i hastigheden af myokardial sammentrækning. Den perifere modstand øges, og det diastoliske og systoliske tryk stiger.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter intravenøs administration har noradrenalin en halveringstid i plasma på ca. 1 til 2 minutter.

Fordeling

Noradrenalin udskilles hurtigt fra plasma ved hjælp af en kombination af cellegenoptag og metabolisme. Det passerer ikke uden videre blod-hjerne-barrieren.

Biotransformation

* Methylering med catechol-o-methyltransferase.
* Deaminering med monoaminoxidase (MAO).
* Endelige metabolitter fra begge er 4-hydroxy-3-methoxy-mandelsyre.
* Intermediære metabolitter omfatter normetanephrin og 3,4 dihydroxy-mandelsyre.

Elimination

Noradrenalin-metabolitter udskilles i urin primært som sulfatkonjugater og i mindre omfang som glucuronidkonjugater. Kun små mængder noradrenalin udskilles uforandret.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Der findes ikke andre relevante, prækliniske data end dem, der allerede er nævnt i de øvrige afsnit i dette produktresumé.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumchlorid

Dinatriumedetat

Saltsyre (justering af pH)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet under anvendelse i 24 timer ved 30 °C i en sprøjte af polypropylen. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes straks. Hvis produktet ikke anvendes øjeblikkeligt, er opbevaringstiden efter åbning og opbevaringsforholdene før anvendelse brugerens ansvar. Opbevaringstiden bør normalt ikke overstige 24 timer ved 2-8º C, medmindre håndteringen er sket under kontrollerede og godkendte aseptiske forhold.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys. Må ikke nedfryses.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Et 20 ml eller 50 ml klart type II-hætteglas, der er lukket med en prop af chlorobutyl og en aluminiumshætte.

Karton med 1 eller 10 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Kun til engangsbrug. Ubrugt medicin skal kasseres.

Dette lægemiddel er allerede fortyndet og klar til brug. Det skal bruges uden forudgående fortynding. Det kan administreres enten ved hjælp af en sprøjtepumpe eller en infusionspumpe eller en dråbetæller, som præcist og konsistent kan levere den minimale specificerede mængde ved en nøje kontrolleret infusionshastighed i henhold til de dosisinstruktioner, der er specificeret i pkt. 4.2. Dette lægemiddel er en klar og farveløs opløsning næsten uden synlige partikler. Opløsningen må ikke bruges, hvis opløsningen forekommer let gullig eller lyserød eller har en brunlig farve, eller hvis den indeholder partikler eller udfældning.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Laboratoire Aguettant

1 rue Alexander Fleming

69007 Lyon

Frankrig

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

64571

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

28. september 2021

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

26. juli 2022