

25. november 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Noradrenalin "Aguettant", infusionsvæske, opløsning**

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

31432

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Noradrenalin "Aguettant"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 ml infusionsvæske, opløsning indeholder 0,16 mg noradrenalin-tartrat, svarende til 0,08 mg noradrenalin-base.

1 hætteglas med 50 ml indeholder 8 mg noradrenalin-tartrat, svarende til 4 mg noradrenalin-base.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

1 ml infusionsvæske, opløsning indeholder 3,5 mg svarende til 0,2 mmol natrium.

1 hætteglas med 50 ml indeholder ca. 177,3 mg svarende til 7,7 mmol natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Infusionsvæske, opløsning

Klar, farveløs eller let gullig opløsning

pH = 3,2-3,8

Osmolalitet: 260-320 mOsm/kg.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Noradrenalin "Aguettant" er indiceret til voksne, som vejer mere end 50 kg, til behandling af akutte hypotensive episoder.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Kun til intravenøs anvendelse.

Noradrenalin "Aguettant" må kun administreres som intravenøs infusion via et centralt venekateter for at minimere risikoen for ekstravasation og efterfølgende vævsnekrose. Noradrenalin "Aguettant" skal infunderes med kontrolleret hastighed ved hjælp af en infusionspumpe eller en sprøjtepumpe.

Noradrenalin "Aguettant" må ikke fortyndes før brug. Den leveres klar til brug. Den må ikke blandes med andre lægemidler.

Kontrol af forhøjet blodtryk:

Blodtrykket skal monitoreres nøje under behandlingen og helst ved monitorering af arterielt blodtryk. Patienten skal overvåges tæt under behandlingen med noradrenalin (norepinephrin).

Dosering

Startdosis:

Startdosis for noradrenalin-base er sædvanligvis 0,05-0,15 mikrogram/kg/min.

Interval for vedligeholdelsesdosis:

Det anbefalede interval for vedligeholdelsesdosis af noradrenalin-base er 0,05-1,5 mikrogram/kg/min.

Dosistitrering:

Noradrenalin "Aguettant" bør bruges med en egnet infusionspumpe eller sprøjtepumpe, der præcist og konsistent kan levere den mindste specificerede mængde ved en strengt kontrolleret infusionshastighed i henhold til dosistitreringsvejledningen.

Når en infusion af noradrenalin er etableret, skal dosis titreres i trin på 0,05-0,1 mikrogram/kg/min. nordadrenalin-base i henhold til den observerede pressoreffekt. Der er stor individuel forskel på den dosis, der kræves for at opnå og vedligeholde normaltension. Målet er at etablere et lavt normalt systolisk blodtryk (100-120 mm Hg) eller at opnå et passende gennemsnitligt arterielt blodtryk (over 65 mm Hg – afhængigt af patientens tilstand).

Manuel bolus til priming ved initiering af infusion anbefales ikke.

Udvis forsigtighed, når der lægges nyt drop, for at undgå hæmodynamisk ustabilitet. Fortsat infusion af noradrenalin med et dobbelt pumpesystem og et forlængersæt, som reducerer dead space, foretrækkes.

| Noradrenalin "Aguettant" 0,08 mg/ml, infusionsvæske, opløsning | | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Patientens vægt  (kg) | Dosering (µg/kg/min) noradrenalin-base | *Dosering*  *(µg/kg/min) noradrenalin-tartrat* | Dosering (mg/t) noradrenalin-base | *Dosering (mg/t) noradrenalin-tartrat* | Infusionshastighed (ml/t) |
| 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 |
| 1 | *2* | 6 | *12* | 75,0 |
| 1,5 | *3* | 9 | *18* | 112,5 |

t: time

Behandlingens varighed:

Behandlingen fortsættes, indtil der ikke længere er indikation for støtte med vasoaktivt lægemiddel i høj dosis, hvorpå infusionshastigheden gradvist sænkes, og derefter skiftes der til en infusion med lavere koncentration. Pludseligt ophør af behandlingen kan resultere i akut hypotension.

*Ældre*

Se pkt. 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

*Pædiatrisk population*

Noradrenalin "Aguettant" er kun indiceret til voksne.

Sikkerhed og virkning hos børn og unge er ikke klarlagt for Noradrenalin "Aguettant" i 50 ml brugsklar infusionsvæske, opløsning.

*Patienter med nedsat nyre- og leverfunktion.*

Der er ingen erfaringer med behandling af patienter med nedsat nyre- og leverfunktion.

**4.3 Kontraindikationer**

Administration via perifer kanyle og/eller perifer vene.

Overfølsomhed over for noradrenalin eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

*Advarsel:*

Noradrenalin er kontraindiceret hos hypotensive patienter, hvor kredsløbskollaps er associeret med hypovolæmi, dog undtaget akut behandling for at opretholde blodforsyning til krans- og hjernearterier, indtil der kan iværksættes behandling til substitution af blodmængden.

Noradrenalin "Aguettant" er kun beregnet til infusion via et centralt venekateter. Her er risikoen for ekstravasation og efterfølgende vævsnekrose meget begrænset. Infusionsstedet skal kontrolleres hyppigt. Hvis der forekommer ekstravasation, skal infusionen omgående standses, og området skal straks infiltreres med phentolamin. Der overvåges tæt med henblik på forbedring, og der foretages en ny vurdering vedrørende yderligere behandling for at reversere den iskæmiske effekt.

*Forsigtighedsregler vedrørende brugen:*

Generelt tilrådes forsigtighed i følgende tilfælde af hypotension og hypoperfusion, hvor det kan være nødvendigt at reducere dosis af noradrenalin:

* Alvorlig venstre ventrikulær dysfunktion associeret med akut hypotension. Støttende behandling bør iværksættes samtidig med diagnostisk vurdering. Noradrenalin bør forbeholdes patienter med kardiogent shock og refraktær hypotension, især patienter uden forhøjet systemisk vaskulær modstand.
* Hypotensive patienter med koronar, mesenteriel eller perifer vaskulær trombose, myokardieinfarkt eller Prinzmetals angina. Der skal udvises særlig forsigtighed, da noradrenalin kan forøge den associerede iskæmi og udvide infarktområdet.
* Forekomst af hjerterytmeforstyrrelser under behandling med noradrenalin.

Der tilrådes forsigtighed hos patienter med hyperthyroidisme eller diabetes mellitus.

I tilfælde, hvor det er nødvendigt at administrere noradrenalin samtidig med fuldblod eller plasma, skal sidstnævnte administreres i et separat drop.

Dette lægemiddel indholder 177,3 mg natrium pr. hætteglas svarende til 8,9 % af den WHO anbefalede, maximale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

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

Kombinationer, der ikke tilrådes:

* **Volatile halogenerede anæstetika**: alvorlig ventrikulær arytmi (forøgelse af hjertets excitabilitet).
* **Imipramin-antidepressiva**: paroksysmal hypertension med mulighed for arytmi (hæmning af sympatomimetikas indtrængen i sympatiske fibre).
* **Serotoninerge-adrenerge antidepressiva**: paroksysmal hypertension med mulighed for arytmi (hæmning af sympatomimetikas indtrængen i sympatiske fibre).

Kombinationer, som kræver forsigtighedsregler ved brug:

* **Non-selektive MAO-hæmmere**: forstærkning af sympatomimetikas pressorvirkning, der sædvanligvis er moderat. Bør kun anvendes under tæt medicinsk overvågning.
* **Selektive MAO-A-hæmmere, linezolid og methylenblåt**: ved ekstrapolering fra non-selektive MAO-hæmmere, risiko for forstærkning af pressorvirkning. Bør kun anvendes under tæt medicinsk overvågning.

**4.6 Graviditet og amning**

*Graviditet*

Noradrenalin kan på grund af sine indikationer administreres under graviditet, hvis det er nødvendigt.

Stoffets farmakodynamiske egenskaber skal dog tages i betragtning. Noradrenalin kan hæmme placentaperfusionen og forårsage bradykardi hos fosteret. Det kan også forårsage sammentrækninger i livmoderen og føre til kvælning af fosteret sent i graviditeten.

*Amning*

Der foreligger ingen data vedrørende anvendelse af noradrenalin under amning.

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

Ikke mærkning.

Ikke relevant.

**4.8 Bivirkninger**

*Psykiske forstyrrelser*

Angst.

*Nervesystemet*

Hovedpine, tremor.

*Øjne*

Akut glaukom (meget hyppigt hos patienter, som er anatomisk disponeret med lukning af den iridokorneale vinkel).

*Hjerte*

Takykardi, bradykardi (sandsynligvis en refleks som følge af blodtryksstigning), arytmi, palpitationer, forøget kontraktilitet i hjertemusklen som følge af den ß-adrenerge effekt på hjertet (inotrop og kronotrop), akut hjerteinsufficiens, stresskardiomyopati.

*Vaskulære sygdomme*

Arteriel hypertension og vævshypoksi, iskæmisk læsion på grund af potent vasokonstriktorvirkning (kan resultere i kolde og blege ekstremiteter og ansigt), koldbrand i hænder og fødder.

*Luftveje, thorax og mediastinum*

Respirationsinsufficiens eller respirationsbesvær, dyspnø.

*Mave-tarm-kanalen*

Opkastning.

*Nyrer og urinveje*

Urinretention.

*Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet*

Lokalt: mulighed for irritation og nekrose ved injektionsstedet.

Fortsat administration af vasopressor for at fastholde blodtrykket uden substitution af blodmængde kan forårsage følgende symptomer:

* alvorlig perifer og visceral vasokonstriktion,
* fald i blodgennemstrømning i nyrerne,
* fald i urinproduktion,
* hypoksi,
* stigning i laktatniveauerne i serum.

I tilfælde af hypersensitivitet eller overdosis kan følgende effekter forekomme hyppigere: hypertension, fotofobi, retrosternale smerter, pharyngeale smerter, bleghed, kraftig svedproduktion og opkastning.

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**

I tilfælde af overdosering kan følgende observeres: kutan vasokonstriktion, decubitus, kredsløbskollaps og hypertension.

I tilfælde af bivirkninger knyttet til en for stor dosis anbefales det at reducere dosis, hvis det er muligt.

**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**

Noradrenalin giver en stærk stimulation af alfareceptorerne i blodkarrene, hvorved disse kontraheres. Noradrenalin har også en effekt på beta-1-receptorerne i hjertet, hvilket fører til en positiv inotrop og initialt positiv kronotrop effekt. Stigningen i blodtrykket kan forårsage en refleksmæssig reduktion af hjertefrekvensen. Vasokonstriktion kan føre til nedsat blodgennemstrømning i nyrer, lever, hud og glat muskulatur. Lokal konstriktion af karrene kan forårsage hæmostase og/eller nekrose.

Pressoreffekten forsvinder 1‑2 minutter efter ophør af infusion. Udvikling af tolerans over for effekten af noradrenalin kan forekomme.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Der findes to noradrenalin-stereoisomer. Det er den biologisk aktive L-isomer, som er til stede i Noradrenalin "Aguettant".

Absorption:

* Subkutan: Dårlig
* Peroral: Noradrenalin inaktiveres hurtigt i mave-tarm-kanalen efter oral administration.
* Efter intravenøs administration har noradrenalin en plasmahalveringstid på 1 til 2 minutter.

Fordeling:

* Noradrenalin forsvinder hurtigt fra plasma gennem en kombineret cellulær genoptagelse og metabolisme. Den passerer ikke uden videre blod-hjerne-barrieren.

Biotransformation:

* Methylering ved catechol-o-methyltransferase,
* Deaminering ved monoamin-oxidase (MAO),
* De endelige metabolitter fra begge er 4-hydroxy-3-methoxymandelsyre,
* De mellemliggende metabolitter omfatter normetanephrin og 3,4- dihydroxymandelsyre.

Elimination:

* Noradrenalin elimineres hovedsageligt som glucuronid- eller sulfatkonjugering af metabolitterne i urinen.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

De fleste af de bivirkninger, der kan tilskrives sympatomimetikum, udspringer af overdreven stimulering af nervesystemet gennem de forskellige adrenerge receptorer.

Noradrenalin kan hæmme placentaperfusionen og forårsage fatal bradykardi hos fosteret. Det kan også forårsage sammentrækninger i livmoderen og føre til kvælning af fosteret sent i graviditeten.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumchlorid

Dinatriumedetat

Saltsyre eller natriumhyroxid (regulering af pH)

Vand til injektionsvæske

**6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler.

**6.3 Opbevaringstid**

18 måneder.

Efter første anbrud skal produktet anvendes straks.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Klart hætteglas type II, lukket med en bromobutylprop type I og en aluminiumshætte med 50 ml infusionsvæske, opløsning i pakningsstørrelser med 1, 10 og 25 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Kun til engangsbrug. Ubrugt indhold kasseres.

Noradrenalin "Aguettant" er allerede fortyndet og klar til brug. Det skal anvendes uden forudgående fortynding. Bør bruges sammen med en egnet infusionspumpe eller sprøjtepumpe, der præcist og konsistent kan levere den mindste specificerede mængde ved en strengt kontrolleret infusionshastighed i henhold til dosistitreringsvejledningen i afsnit 4.2.

Dette lægemiddel må ikke anvendes, hvis opløsningen er mørkere end let gullig eller lyserød i farven, eller hvis den indeholder bundfald.

Den sterile opløsning må ikke anvendes, hvis den ikke er klar og indeholder partikler, eller hvis anbrudssikringen ikke er intakt.

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)**

62045

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

10. april 2019

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

25. november 2022