

15. juli 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Noradrenalin "Kalceks", koncentrat til infusionsvæske, opløsning**

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

31661

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Noradrenalin "Kalceks"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, indeholder noradrenalintartrat svarende til 1 mg noradrenalin.

- Hver ampul med 2 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, indeholder noradrenalintartrat svarende til 2 mg noradrenalin.

- Hver ampul med 4 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, indeholder noradrenalintartrat svarende til 4 mg noradrenalin.

- Hver ampul med 5 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, indeholder noradrenalintartrat svarende til 5 mg noradrenalin.

- Hver ampul med 8 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, indeholder noradrenalintartrat svarende til 8 mg noradrenalin.

- Hver ampul med 10 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, indeholder noradrenalintartrat svarende til 10 mg noradrenalin.

Ved fortynding som anbefalet indeholder hver ml opløsning noradrenalintartrat svarende til 40 mikrogram noradrenalin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

- 8 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, indeholder 26,4 mg (eller 1,12 mmol) natrium.

- 10 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, indeholder 33 mg (eller 1,40 mmol) natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat)

Klar, farveløs eller gullig opløsning, næsten fri for synlige partikler.

pH varierer mellem 3,0 og 4,0.

Osmolalitet 260‑310 mOsm/kg.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Noradrenalin "Kalceks", koncentrat til infusionsvæske, opløsning 1 mg/ml anbefales til voksne til behandling som kriseforanstaltning ved reetablering af blodtrykket i tilfælde af akut hypotension.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

**Dosering**

Voksne

Tilsæt 2 ml Noradrenalin "Kalceks" til 48 ml 50 mg/ml (5 %) glucose (eller anden i pkt. 6.6 nævnte opløsninger til fortynding) til indgivelse med sprøjtepumpe. Infusionsopløsningens færdige koncentration er 80 mg/liter noradrenalintartrat, hvilket er ækvivalent med 40 mg/liter noradrenalin. Hvis der anvendes andre fortyndinger, skal beregningen kontrolleres nøje, inden behandlingen påbegyndes.

*Initial infusionshastighed*

Den indledende infusionshastighed skal være mellem 10 ml/time og 20 ml/time (0,16 ml/minut til 0,32 ml/min). Dette svarer til 0,8 mg/time til 1,6 mg/time noradrenalintartrat (eller 0,4 mg/time til 0,8 mg/time noradrenalin).

*Dosistitrering*

Når en infusion af noradrenalin er etableret, skal dosis titreres 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 65-80 mm Hg – afhængigt af patientens tilstand).

*Tabel 1* Dosistitrering af noradrenalin-infusionsvæske, opløsning

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Noradrenalin infusionsopløsning  40 mg/l (40 µg/ml) noradrenalin | | | | |
| Patientens vægt | Dosis (μg/kg/min) noradrenalin | Dosering (mg/time)  noradrenalin | Infusionshastighed  (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 varighed og overvågning*

Behandlingen fortsættes, indtil der kan opretholdes tilstrækkeligt blodtryk og vævsperfusion uden behandling. Patienten skal overvåges nøje under hele noradrenalinbehandlingens varigheden.

Noradrenalin må kun administreres af sundhedspersoner, der er bekendt med dets anvendelse og har passende faciliteter til tilstrækkelig overvågning af patienten.

*Seponering af behandling*

Infusioner bør gradvist nedtrappes, da pludselig seponering af behandlingen kan forårsage akut hypotension.

Nedsat lever-/nyrefunktion

Der foreligger ingen erfaringer med behandling af patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion.

Ældre

Generelt bør der udvises forsigtighed ved dosisvalg til en ældre patient, startende i den lave ende af doseringsområdet for at afspejle den større hyppighed af nedsat lever-, nyre- eller hjertefunktion og samtidig sygdom eller anden lægemiddelbehandling.

Pædiatrisk population

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

**Administration**

Indgivelsesmåde

Til intravenøs anvendelse efter fortynding.

Noradrenalin "Kalceks" skal fortyndes og indgives via et centralt venekateter. Infusionen skal infunderes med kontrolleret hastighed enten ved hjælp af en sprøjtepumpe, en infusionspumpe eller en dråbetæller.

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

**4.3 Kontraindikationer**

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

Hypotension som følge af nedsat blodvolumen (hypovolæmi).

Må ikke anvendes sammen med anæstetika med cyclopropan og halothan. Se pkt. 4.5 vedr. interaktioner.

Brug af pressoraminer under anæstesi med cyclopropan eller halothan kan forårsage alvorlige hjertearytmier. På grund af en eventuel øget risiko for ventrikelflimmer skal noradrenalin anvendes med forsigtighed til patienter, der får disse eller andre hjertesensibiliserende stoffer eller udviser markant hypoksi eller hyperkapni.

Indgivelse bør undgås i vener i nedre lemmer hos ældre og hos patienter med okklusive sygdomme på grund af mulig vasokonstriktion (se pkt. 4.4).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Må ikke anvendes ufortyndet.

Noradrenalin må ikke gives til patienter, der er hypotensive pga. hypovolæmi, dog undtaget akut behandling for at opretholde blodforsyning til krans- og hjernearterier, indtil der kan iværksættes behandling til substitution af blodvolumen.

Noradrenalin må kun anvendes sammen med passende substitution af blodvolumen.

Hvis noradrenalin administreres kontinuerligt til opretholdelse af blodtryk i mangel på substitution af blodvolumen, kan følgende forekomme: alvorlig perifer og visceral vasokonstriktion, fald i blodgennemstrømning i nyrerne og i urinproduktion, vævshypoksi, lactatacidose.

Substitution af blodvolumen kan administreres før og/eller samtidig med dette lægemiddel. Hvis fuldblod eller plasma er indikeret for at øge blodvolumen, skal det administreres separat (f.eks. hvis det gives samtidig, skal der anvendes Y-slanger og individuelle beholdere).

Langvarig administration af enhver potent vasopressor kan forårsage reduktion af plasmavolumen, som derfor konstant bør korrigeres ved hjælp af passende behandling med væske- og elektrolytsubstitution. Hvis plasmavolumen ikke korrigeres, kan hypotension gentage sig, når noradrenalin seponeres, eller blodtrykket kan opretholdes med risiko for alvorlig perifer og visceral vasokonstriktion (f.eks. nedsat renal perfusion) med formindskelse i blodgennemstrømning og vævsperfusion med efterfølgende vævshypoksi og lactatacidose og mulig iskæmisk læsion. Der er sjældne indberetninger om gangræn af ekstremiteter.

Når noradrenalin infunderes, bør blodtrykket og blodgennemstrømning kontrolleres hyppigt for at undgå hypertension, som kan være associeret med bradykardi såvel som hovedpine og perifer iskæmi, herunder sjældent gangræn i ekstremiteterne. Ekstravasation kan forårsage lokal vævsnekrose (se punktet 'Ekstravasation’ nedenfor).

Forsigtighed tilrådes hos patienter med omfattende nedsat funktion af venstre ventrikel forbundet med akut hypotension. Understøttende behandling bør iværksættes samtidig med diagnostisk vurdering. Noradrenalin bør forbeholdes patienter med kardiogent shock og refraktær hypotension, især patienter uden forhøjet systemisk karmodstand.

Forstyrrelser i hjerterytmen opstået under behandlingen bør foranledige en reduktion af dosis.

Der kan opstå hjertearytmi, når noradrenalin bruges i forbindelse med hjerte­sensibiliserende midler, og det kan være mere forventeligt hos patienter med hypoksi eller hyperkapni.

Der skal udvises særlig forsigtighed hos patienter med koronar, mesenteriel eller perifer vaskulær trombose, da noradrenalin kan forøge den associerede iskæmi og udvide infarktområdet, medmindre administration af noradrenalin er nødvendig som livreddende procedure. En lignende forsigtighed skal overholdes hos patienter med hypotension efter myokardieinfarkt og hos patienter med angina, især Prinzmetal’s angina, diabetes, hypertension eller hyperthyreoidisme (se pkt. 4.8).

Der skal udvises særlig forsigtighed hos patienter med leversvigt, svært nedsat nyrefunktion, iskæmiske hjertesygdomme og forhøjet intrakranielt tryk. Overdosering eller konventionelle doser til overfølsomme personer (f.eks. hypertyreoide patienter) kan medføre svær hypertension med risiko for voldsom hovedpine, fotofobi, jagende retrosternale smerter, bleghed, kraftig svedproduktion og opkastning. Hypertension kan i sidste ende føre til akut lungeødem, arytmi eller hjertestop.

Der skal udvises omhu hos diabetikere, da det øger niveauet af blodsukker (på grund af den glykogenolytiske virkning i leveren og hæmning af insulinfrigivelse fra bugspytkirtlen).

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

Brug af noradrenalin til børn frarådes (se pkt. 4.2 og 5.2).

Noradrenalin må kun anvendes af læger, der er bekendt med de selektive indikationer for brugen.

Hvor det er angivet, skal passende substitutionsbehandling af blod eller væske sammen med anvendelse af rygleje med elevation af benene indledes og vedligeholdes før og/eller under behandling med dette lægemiddel. Ved infusion af noradrenalin skal blodtryk og blodgennemstrømning kontrolleres hyppigt for at undgå hypertension. Det er derfor ønskeligt at registrere blodtrykket hvert andet minut fra tidspunkt for indgivelsesstart, indtil det ønskede blodtryk er opnået og derefter hvert femte minut, hvis indgivelsen skal fortsættes. Blodgennemstrømningen skal overvåges konstant, og patienten må aldrig efterlades uden opsyn, mens vedkommende får noradrenalin. Hypertension kan i sidste ende føre til akut lungeødem, arytmi eller hjertestop.

Infusionen af noradrenalin skal stoppes gradvist, da pludselig seponering kan give et katastrofalt fald i blodtrykket.

Ekstravasation

Infusionsstedet bør kontrolleres ofte for fri blodgennemstrømning. Der skal udvises omhu for at undgå ekstravasation af noradrenalin i vævene, da der kan opstå lokal nekrose som følge af lægemidlets vasokonstriktive virkning. Blegning langs den infunderede vene, undertiden uden åbenlys ekstravasation, er blevet tilskrevet *vasa vasorum-*konstriktion med øget permeabilitet af venevæggen, hvilket tillader en vis lækage. Dette kan i sjældne tilfælde udvikle sig til overfladisk hudnekrose, især under infusion i benvener hos ældre patienter eller hos dem, der lider af obliterende karlidelse. Hvis der forekommer blegning, bør det overvejes at ændre infusionsstedet med intervaller for at lade virkningerne af lokal vasokonstriktion aftage.

VIGTIGT – Modgift ved iskæmisk ekstravasation

For at forhindre afstødning og nekrose i områder, hvor ekstravasation har fundet sted, skal området infiltreres hurtigst muligt med 10 ml til 15 ml saltvandsopløsning indeholdende fra 5 til 10 mg phentolamin, et adrenergt blokerende middel. Der skal anvendes en sprøjte med en fin hypodermisk kanyle og opløsningen infiltreres liberalt i hele området, hvilket let kan identificeres ved dets kolde, hårde og blege udseende. Sympatikusblokade med phentolamin forårsager øjeblikkelige og iøjnefaldende lokale hyperæmiske ændringer, hvis området infiltreres inden for 12 timer. Phentolamin skal gives så hurtigt som muligt efter at ekstravasationen opdages, og infusionen skal stoppes.

Hjælpestoffer

Ampuller, der indeholder 1 ml, 2 ml, 4 ml eller 5 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. ampul, dvs. det er i det væsentlige 'natriumfrit'.

Hver ampul med 8 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, indeholder 26,4 mg (1,12 mmol) natrium, svarende til 1,32 % af den WHO anbefalede, maximale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Hver ampul med 10 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, indeholder 33 mg (1,40 mmol) natrium, svarende til 1,65 % 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 frarådes

* 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).
* Digitalisglykosider.
* Levodopa.
* Chlorpheniraminhydrochlorid, tripelennaminhydrochlorid og desipramin: øger toksiciteten af noradrenalin markant.
* Antihistaminer, da nogle kan blokere indtagelsen af katecholaminer af perifert væv og øge toksiciteten af injiceret noradrenalin.

Brug af pressoraminer sammen med cyclopropan, halothan, chloroform, enfluran eller andre halogenerede anæstetika kan forårsage alvorlige hjertearytmier. På grund af en eventuel øget risiko for ventrikelflimmer skal noradrenalin anvendes med forsigtighed til patienter, der får disse eller andre hjertesensibiliserende stoffer eller udviser markant hypoksi eller hyperkapni.

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.
* Linezolid: ved ekstrapolering fra non-selektive MAO-hæmmere: risiko for forstærkning af pressorvirkning. Bør kun anvendes under tæt medicinsk overvågning.

Noradrenalin skal anvendes med ekstrem forsigtighed hos patienter, der får MAO-hæmmere eller inden for 14 dage efter ophør af en sådan behandling.

Virkningerne af noradrenalin kan forstærkes af guanethidin, guanadrel, reserpin, methyldopa eller tricykliske antidepressiva, amfetamin, doxapram, mazindol, rauwolfiaalkaloider.

Forsigtighed er påkrævet ved brug af noradrenalin sammen med alfa- og betablokkere, da det kan medføre alvorlig hypertension.

Forsigtighed er påkrævet ved brug af noradrenalin sammen med følgende lægemidler, da de kan forårsage øgede hjertevirkninger: thyroideahormoner, hjerteglycosider, antiarytmika.

Ergotalkaloider (ergoloidmesylater, ergotamin, dihydroergotamin, ergometrin, methylergometrin og methysergid) eller oxytocin kan fremme den vasopressoriske og vasokonstriktive effekt.

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

Desmopressin eller vasopressin: dets antidiuretiske virkning mindskes.

Lithium mindsker virkningen af noradrenalin.

Dette lægemiddel må ikke anvendes samtidig med andre lægemidler, med undtagelse af de, der er nævnt i pkt. 6.6).

**4.6 Graviditet og amning**

Fertilitet

Der er ikke udført undersøgelser for at indsamle fertilitetsdata for noradrenalin.

Graviditet

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. Disse eventuelle risici for fosteret bør derfor opvejes i mod den potentielle fordel for moderen.

Amning

Det vides ikke om dette lægemiddel udskilles i modermælk. Eftersom mange lægemidler udskilles i modermælk, bør der udvises forsigtighed, når noradrenalin administreres til ammende kvinder.

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

Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget undersøgelser af indflydelsen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Det frarådes derfor at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Tabel 2 viser bivirkninger, der er opstået efter behandling med noradrenalin. Disse data er hovedsageligt blevet indsamlet fra spontane indberetninger, og på grund af problemer i beregningen af indberetningshyppigheder fra spontane indberetninger er hyppigheden af de anførte bivirkninger angivet som 'ikke kendt' (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Bivirkningerne er angivet med faldende hyppighed inden for hver systemorganklasse.

*Tabel 2* Indberettede bivirkninger for noradrenalin via spontane indberetninger

|  |  |
| --- | --- |
| **MedDRA systemorganklasse** | **Bivirkninger** |
| Psykiske forstyrrelser | Angst, insomnia, forvirring, svaghed, psykose |
| Nervesystemet | Transitorisk hovedpine, tremor |
| Hjerte | Bradykardi1, arytmi, ændring i EKG, takykardi, kardiogent shock, stressudløst hjertesvigt, palpitationer, forøget kontraktilitet i hjertemusklen som følge af den ß-adrenerge virkning på hjertet (inotrop og kronotrop) |
| Vaskulære sygdomme | Hypertension, perifer iskæmi2 inklusive gangræn i ekstremiteterne, volumendepletering i plasma ved langvarig brug, iskæmisk læsion på grund af potent vasokonstriktorvirkning (kan resultere i kolde og blege ekstremiteter) |
| Mave-tarm-kanalen | Kvalme, opkastning |
| Hud og subkutane væv | Bleghed, skarifikation af huden, blålig hudfarve, hedetur eller hudrødme, hududslæt, nældefeber eller kløe |
| Nyrer og urinveje | Urinretention |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Dyspnø |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Extravasation, nekrose på injektionsstedet |

1 Bradykardi, sandsynligvis som følgeresultat af stigning i blodtrykket

2 Iskæmi på grund af potent vasokonstriktorvirkning og vævshypoksi

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

* svær perifer og visceral vasokonstriktion
* nedsat blodgennemstrømning i nyrerne
* nedsat urinproduktion
* hypoksi
* stigning i laktatniveauerne i serum.

I tilfælde af overfølsomhed eller overdosis kan følgende bivirkninger forekomme hyppigere: Hypertension, fotofobi, retrosternale smerter, pharyngeale smerter, bleghed, kraftig svedproduktion og opkastning.

Vasopressoreffekten (som følge af den adrenergiske virkning på karrene) kan reduceres ved samtidig administration af et alfa-blokerende middel (phentolaminmesilat), mens administration af et beta-blokerende middel (propranolol) kan resultere i en reduktion af den stimulerende virkning af produktet på hjertet og i en forøgelse af hypertensoreffekten (gennem reduktion af arteriolar dilatation), som følge af beta‑1 adrenerg stimulering.

Langvarig administration af noradrenalin kan forårsage reduktion af plasmavolumen, som derfor konstant bør korrigeres ved hjælp af passende behandling med væske- og elektrolytsubstitution. Hvis plasmavolumen ikke korrigeres, kan hypotension gentage sig, når noradrenalin-infusionen seponeres, eller blodtrykket kan opretholdes med risikoen for svær perifer og visceral vasokonstriktion med reduktion i blodgennemstrømning.

Der kan forekomme hypertension, hvilket kan være forbundet med bradykardi såvel som hovedpine og perifer iskæmi, inklusive gangræn i ekstremiteterne.

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

**4.9 Overdosering**

Symptomer

Overdosering kan medføre hovedpine, svær hypertension, reflektorisk bradykardi, markant stigning i perifer modstand og nedsat hjerteproduktion. Disse kan ledsages af voldsom hovedpine, hjerneblødning, fotofobi, retrosternal smerte, bleghed, feber, kraftig svedproduktion, lungeødem og opkastning.

Behandling

I tilfælde af utilsigtet overdosis, bevidnet af ekscessiv forhøjelse af blodtrykket, skal lægemidlet seponeres, indtil patientens tilstand stabiliseres.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: C 01 CA 03. Hjertestimulerende midler, adrenerge og dopaminerge midler.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Noradrenalin har en meget potent virkning på alfa-receptorer og en mere moderat virkning på beta-1-receptorer. Noradrenalin forårsager generaliseret vasokonstriktion, bortset fra koronarkarrene, som det indirekte dilaterer ved at øge iltforbruget. Dette fører til en øgning i (og hvis vagus ikke hæmmes, i hyppigheden af) den myocardiale sammentrækningskraft. Perifer modstand øges, og diastolisk og systolisk blodtryk øges.

Den vaskulære påvirkning med de normalt anvendte kliniske doseringer stammer fra samtidig stimulering af alfa- og beta-adrenergiske receptorer i hjertesystemet samt i det vaskulære system. Bortset fra i hjertet påvirker det overvejende alfa-receptorerne. Dette fører til en øgning i (og hvis vagus ikke hæmmes, i hyppigheden af) den myocardiale sammentrækningskraft. Perifer modstand øges og diastolisk og systolisk blodtryk øges.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Der findes to noradrenalin-stereoisomer. Det er den biologisk aktive L-isomer, som er til stede i Noradrenalin "Kalceks" 1 mg/ml, koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Absorption

* Subkutant: Dårlig
* Oral: 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 metabolit 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.

Op til 16 % af en intravenøs dosis udskilles uændret i urinen med methylerede og deaminerede metabolitter i frie og konjugerede former.

*Pædiatrisk population*

Der foreligger ingen data om farmakokinetiske undersøgelser i pædiatriske aldersgrupper.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

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

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.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumchlorid

Saltsyre (til pH-justering)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Der er indberetninger om, at infusionsopløsninger, der indeholder noradrenalintartrat, er uforligelige med følgende stoffer: Jernsalte, alkalier og oxidationsmidler, barbiturater, chlorpheniramin, chlorothiazid, nitrofurantoin, novobiocin, phenytoin, natriumbicarbonat, natriumiodid, streptomycin, sulfadiazin, sulfafurazol.

Dette lægemiddel må ikke anvendes samtidig med andre lægemidler, med undtagelse af de, der er nævnt i pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

Uåbnet

1 ml, 2 ml: 18 måneder

4 ml, 5 ml, 8 ml, 10 ml: 2 år

Efter anbrud af ampul

Efter anbrud skal den fortyndede opløsning klargøres omgående.

Holdbarhed efter fortynding

Kemisk og fysisk stabilitet efter åbning er dokumenteret i 48 timer/dage ved 25 °C og 2-8 °C, når lægemidlet er opløst med 4 mg/liter og 40 mg/liter noradrenalin i natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %) eller glucoseopløsning 50 mg/ml (5 %) eller natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) med glucoseopløsning 50 mg/ml (5 %).

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal den fortyndede opløsning bruges med det samme. Anvendelse af andre opbevaringstider og -betingelser er på brugerens eget ansvar og må ikke overstige 24 timer ved 2 til 8 °C, med mindre rekonstitutionen er udført under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevar ampullen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Se pkt. 6.3 for oplysninger om opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

1 ml, 2 ml, 4 ml, 5 ml, 8 ml eller 10 ml opløsning fyldt i farveløse glasampuller, der åbnes med et enkelt vrid. Ampullerne er pakket i beskyttende foring og anbragt i kartonboks.

Pakningsstørrelser: 5 og 10 ampuller.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Kun til engangsbrug. Al ubrugt indhold skal bortskaffes.

Undersøg opløsningen visuelt før anvendelse. Opløsningen må ikke bruges, hvis den indeholder synlige partikler/faste stoffer.

Brug ikke infusionsopløsningen, hvis den har en brun farve.

Fortyndes før brug med

* 50 mg/ml (5 %) glucoseopløsning eller
* 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid
* 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid med 50 mg/ml (5 %) glucoseopløsning.

Tilsæt enten 2 ml koncentrat til 48 ml glucoseopløsning 50 mg/ml (5 %) (eller en af de øvrige ovenstående opløsninger til fortynding) til indgivelse med sprøjtepumpe, eller tilsæt 20 ml koncentrat til 480 ml glucoseopløsning 50 mg/ml (5 %) (eller en af de øvrige ovenstående opløsninger til fortynding) til indgivelse med dråbetæller. I begge tilfælde skal infusionsopløsningens færdige koncentration være 40 mg/liter noradrenalin (hvilket er ækvivalent med 80 mg/liter noradrenalintartrat). Der kan også anvendes andre fortyndinger end 40 mg/liter noradrenalin (se pkt. 4.2). Hvis der anvendes andre fortyndinger end 40 mg/liter noradrenalin, skal beregningen af infusionshastighed kontrolleres omhyggeligt, inden behandlingen påbegyndes.

Produktet er kompatibelt med infusionsposer af polyvinylchlorid (PVC), ethylvinylacetat (EVA) eller polyethylen (PE).

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AS Kalceks

Krustpils iela 71E

LV‑1057 Riga

Letland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

62814

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

5. maj 2020

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

15. juli 2022