

 5. september 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

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

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

30473

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Noradrenalin "Macure"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 1 mg noradrenalin (som tartrat).

1 ampul på 1 ml indeholder 1 mg noradrenalin (som tartrat).

1 ampul på 4 ml indeholder 4 mg noradrenalin (som tartrat).

1 ampul på 5 ml indeholder 5 mg noradrenalin (som tartrat).

1 ampul på 10 ml indeholder 10 mg noradrenalin (som tartrat).

I den anbefalede opløsning indeholder hver ml 80 mikrogram noradrenalin tartrat svarende til 40 mikrogram noradrenalin base.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på:

1 ampul på 1 ml indeholder 0,14 mmol (eller 3,3 mg) natrium.

1 ampul på 4 ml indeholder 0,57 mmol (eller 13,2 mg) natrium.

1 ampul på 10 ml indeholder 1,43 mmol (eller 33 mg) natrium.

1 ampul på 5 ml indeholder 0,72 mmol (eller 16,5 mg) natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

En klar farveløs opløsning.

pH 3,0-3,8.

Osmolaritet: cirka 280 mOsm/l.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Til behandling af perifert kredsløbssvigt hos voksne.

**4.2 Dosering og administration**

Administration

Til intravenøs anvendelse.

Må kun administreres som fortyndet opløsning via et centralt venekateter.

Infusionen skal foregå via styrbar infusionspumpe og samtidig kontinuerlig overvågning af blodtryk, EKG og diurese.

Se pkt. 6.6 for fortyndingsvejledning.

Dosering

Vær opmærksom på at fortyndingsvejledningen kan afvige fra andre noradrenalin-produkter.

Voksne

*Starthastighed for infusion:*

I fortyndet tilstand i henhold til anbefalingerne i pkt. 6.6 (koncentrationen af den tilberedte infusion er 40 mg/l noradrenalin base) bør den indledende infusionshastighed, ved en kropsvægt på 70 kg, være mellem 10 ml/time og 20 ml/time (0,16 til 0,33 ml/min). Dette svarer til 0,4 mg/time til 0,8 mg/time noradrenalin base. Nogle klinikere måtte eventuelt ønske at starte med en langsommere indledende infusionshastighed på 5/ml/time (0,08 ml/minut), svarende til 0,2 mg/time noradrenalin base.

*Titreringsdosis:*

Dosis titreres i trin af 0,05-0,1 µg/kg/min noradrenalin base i henhold til effekten på blodtrykket. Der er stor individuel forskel på den dosis, der kræves for at opnå og vedligeholde normaltension. Målet er et normalt systolisk blodtryk (100-120 mm Hg) eller et passende gennemsnitligt blodtryk (over 65-80 mm Hg – afhængig af patientens tilstand).

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

Nogle klinikere måtte eventuelt foretrække at fortynde i andre koncentrationer. Hvis der anvendes anden opblanding end 40 mg/l skal beregningen af infusionshastighed nøje kontrolleres før behandling indledes.

Patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion:

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

Ældre patienter:

Som for voksne, men se pkt. 4.4.

Pædiatrisk population:

Noradrenalin "Macure"´s sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt.

*Behandlingens varighed og overvågning:*

Behandling med Noradrenalin "Macure" bør fortsætte så længe der er behov. Infusionen skal foregå via styrbar infusionspumpe og samtidig kontinuerlig overvågning af blodtryk, EKG og diurese.

*Ophør af behandling:*

Noradrenalin "Macure"-infusion bør gradvist nedtrappes, da pludselig ophør af behandlingen kan forårsage akut hypotension.

**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 hypovolæmi.
* Ubehandlet takyarytmi eller ventrikelflimren.
* Fæokromocytom.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Noradrenalin "Macure" bør kun adminstreres af sundhedspersonale, der er instrueret i dets anvendelse.

Særlige advarsler

* Patientens væske og elektrolytstatus bør normaliseres før eller under noradrenalinbehandling, idet denne kan maskere hypovolæmi.
* Ved infusion af noradrenalin, skal det foregå under samtidig kontinuerlig overvågning af blodtryk, EKG og diurese.
* Der skal altid foretages en visuel kontrol af lægemidler, der administreres ved indsprøjtning, og disse må ikke anvendes, hvis der konstateres partikler i eller farveændring af produktet.
* Samtidig administration af blodtryksøgende aminer eller halogenerede anæstetika kan forårsage alvorlig hjertearytmi. På grund af en eventuel øget risiko for ventrikelflimmer bør man være påpasselig med at anvende noradrenalin på patienter, der modtager disse eller andre hjertesensibiliserende stoffer. Forsigtighed ved administration til patienter med hypoxi eller hyperkapni.
* Ekstravasal injektion kan give lokal vævsnekrose og skal derfor gives via centralt venekateter.

Forsigtighedsregler vedrørende brugen

Man skal udvise påpasselighed samt overholde de præcise indikationer i forbindelse med:

* Hos patienter med omfattende nedsat funktion af venstre ventrikel forbundet med akut hypotension.
* Noradrenalin administration til patienter med hjerteinfarkt, mesenteriel eller perifer vaskulær trombose, da det øger risikoen for udvidet iskæmi og nekrose.
* Patienter med Prinzmetal´s angina, tyreotoksikose eller diabetes.
* Patienter med forstyrrelser i hjerterytmen opstået under behandlingen bør foranledige en reduktion af dosis.
* Ældre patienter kan være særligt følsomme over for noradrenalins virkning.

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, vil der fortsat være perifert kredsløbssvigt med hypotension, når infusionen stoppes.

Man kan reducere vasopressorvirkningen (som følge af den adrenerge påvirkning på blodkarrene) ved hjælp af samtidig administration af et alfablokerende stof. Administrationen af et betablokerende stof kan derimod føre til en reduktion af lægemidlets stimulerende effekt på hjertet samt en øget hypertensiv effekt (gennem en reduceret udvidelse af arterierne) som følge af beta 1-adrernerg stimulering.

Ved samtidig administration af noradrenalin med blod/plasma skal det gøres i separate drop.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. ampul med 1 ml, 4 ml og 5 ml, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Dette lægemiddel indeholder 33 mg natrium pr. ampul med 10 ml, svarende til 1,7 % 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**

* Anvendelse af halogenerede inhalationsanæstetika samtidig med sympatomimetika kan forårsage hjertearytmi og ventrikelflimren.
* Tricykliske antidepressiva, da det kan forårsage paroksystisk hypertension med risiko for arytmi (nedsætter metaboliseringen af noradrenalin, hvorved effekten forlænges og forstærkes).
* Serotonin-noradrenalingenoptagshæmmere (SNRI antidepressiva),, da det kan forårsage paroksystisk hypertension med risiko for arytmi (nedsætter metaboliseringen af noradrenalin, hvorved effekten forlænges).
* Monoaminooxidasehæmmere nedsætter metaboliseringen af noradrenalin, hvorved effekten forlænges.
* Linezolid, da der kan være risiko for øget påvirkning af blodtrykket.
* Betablokkere, f.eks. labetalol, da det kan forårsage alvorlig hypertension.
* Virkningen hæmmes af α-adrenoreceptorblokerende midler, herunder antipsykotika og ergot-alkoloider.
* Oxytocin, da den kan fremme den vasopressoriske og vasokonstriktive effekt.
* Samtidig indgift af anticholinergika kan forårsage takykardi.
* Teoretisk kan der forventes øget effekt af entakapon.
* Indgift af noradrenalin til patienter i behandling med methyldopa kan give udtalt blodtryksstigning på grund af en methyldopa-induceret øget følsomhed af de adrenerge neuroner.
* Forstærket effekt kan forventes ved samtidig administration af dopexamin, idet dopexamin hæmmer det neurale re-uptake af noradrenalin.
* Thyroidhormoner, hjerteglycosider eller anti-arytmiske stoffer, da de kan forårsage øget påvirkning af hjertet.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Noradrenalin "Macure" bør kun anvendes på tvingende indikation under graviditet, hvis fordelen opvejer den mulige risiko for fosteret.

Noradrenalin "Macure" kan nedsætte placentaperfusionen og foranledige bradykardi hos fosteret. Det kan også fremkalde sammentrækninger i livmoderen. Disse eventuelle risici for fosteret bør derfor vejes op i mod den potentielle fordel for moderen.

Amning

Noradrenalin "Macure" kan anvendes i ammeperioden. Stoffet udskilles i modermælk i små mængder, men inaktiveres i barnets tarmkanal.

Fertilitet

Der er ingen tilgængelig information om Noradrenalin "Macure"s indvirkning på fertilitet.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke relevant.

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkningernes hyppighed kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data.

|  |  |
| --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Bivirkning** |
| Det endokrine system  | Forandret glukosemetabolisme. |
| Psykiske forstyrrelser  | Uro, angst, søvnbesvær, konfusion, irritabilitet, mathed, psykose..  |
| Nervesystemet  | Hovedpine, tremor, svimmelhed, svedtendens. |
| Øjne | Akut glaukom (meget hyppig hos patienter, der er anatomisk prædisponerede med lukning af den iridocorneale vinkel).  |
| Hjerte  | Takykardi, bradykardi (sandsynligvis som et umiddelbart resultat af stigende blodtryk), arytmi, palpitation, øgede sammentrækninger i hjertemuskulaturen som følge af den beta-adrenergiske påvirkning på hjertet (inotrop og kronotop), akut hjertesvigt, koronar iskæmi, hjerteinfarkt, stress kardiomyopati. |
| Vaskulære sygdomme  | Cerebral blødning, arteriel hypertension og vævshypoxi, iskæmisk skade som følge af muligheden for vasokonstriktiv påvirkning kan forårsage kolde og blege lemmer samt koldt og blegt ansigt. |
| Luftveje, thorax og mediastinum  | Dyspnø.  |
| Mave-tarm-kanalen | Hypersalivation, kvalme, opkastning. |
| Nyrer og urinveje | Urinretention, vandladningsbesvær. |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet  | Eventuelt irritation og nekrose på injektionsstedet. |

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

* alvorlig perifer og visceral vasokonstriktion
* nedsat blodgennemstrømning i nyrerne
* nedsat urinproduktion
* hypoxi
* øget serumniveau i mælkeproduktion.

I tilfælde af overfølsomhed eller overdosering kan følgende virkninger oftere opstå:

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. Læger og sundhedspersonale 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 føre til kraftig hypertension med risiko for hjerneblødning, refleks-bradykardi, markant stigning i perifer modstand og nedsat hjertefunktion. Dette kan følges af voldsom hovedpine, svimmelhed, forvirring, fotofobi, retrosternale smerter, takykardi med hjertebanken, ektopiske rytmer evt. udviklende sig til ventrikelflimren (hjertestop), bleghed, kraftig svedproduktion og opkastning. Lungeødem.

Behandling:

I tilfælde af overdosering bør man afbryde behandlingen og indlede en passende korrigerende behandling.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Hjertestimulerende midler excl. hjerteglycosider, adrenerge og dopaminerge midler.

ATC-kode: C 01 CA 03.

Farmakodynamisk virkning

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.

Klinisk virkning og sikkerhed

Stigningen i blodtrykket kan forårsage en umiddelbar reduceret hjerterytme. Vasokonstriktion kan føre til reduceret blodgennemstrømning i nyrer, lever, hud og glatte muskler. Lokal vasokonstriktion kan føre til hæmostase og/eller nekrose.

Indvirkningen på blodtrykket forsvinder 1-2 minutter efter ophør af infusion.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Der findes to noradrenalin-stereoisomer. I noradrenalin 1 mg/ml koncentrat til opløsning til infusion er det den biologisk aktive L-isomer, der er til stede.

Absorption:

* Subkutan: ringe
* Oral: ved oral administration bliver noradrenalin hurtigt inaktiveret i mavetarmkanalen
* Efter intravenøs administration har noradrenalin en halveringstid i plasma på cirka 1 til 2 minutter.

Fordeling:

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

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 Non-kliniske sikkerhedsdata**

De fleste af de bivirkninger, der kunne tilskrives sympatomimetika, udspringer af overdrevet stimulering af det sympatiske nervesystem via de forskellige adrenerge receptorer.

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

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumklorid

Vand til injektioner

**6.2 Uforligeligheder**

Noradrenalin "Macure" må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6. Det er blevet indberettet, at infusionsopløsninger, der indeholder noradrenalin er uforligelige med følgende stoffer: baser og oxiderende stoffer, barbiturater, klorpheniramin, klorthiazid, nitrofurantoin, novobiocin, phenytoin, natriumbikarbonat, natrium iodid, streptomycin.

Forligelighed med infusionsposer, se pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

Uåbnet: 24 måneder.

Efter anbrud: Anvendes straks.

*Efter fortynding:*

Der er blevet påvist kemisk og fysisk anvendelsesstabilitet i 24 timer ved 25 °C, når lægemidlet er opløst med 40 mg/liter noradrenalin base i 9 mg/ml natriumkloridopløsning (0,9 %) eller 5 % glukoseopløsning eller 9 mg/ml natriumklorid med 5 % glukose­opløsning. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør lægemidlet imidlertid anvendes med det samme. Hvis det ikke anvendes med det samme, er brugeren ansvarlig for opbevaringstid og -forhold, og dette bør sædvanligvis ikke være længere end 24 timer ved 2 til 8 °C.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Opbevares i original indpakning for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

*Noradrenalin "Macure" 1 mg/1 ml*

Type I farveløse 2 ml glasampuller, der åbnes med et enkelt vrid.

Pakke med 10 ampuller indeholdende 1 ml koncentrat til opløsning til infusion.

*Noradrenalin "Macure" 4 mg/4 ml*

Type I farveløse 5 ml glasampuller, der åbnes med et enkelt vrid.

Pakke med 10 ampuller indeholdende 4 ml koncentrat til opløsning til infusion.

*Noradrenalin "Macure" 5 mg/5 ml*

Type I farveløse 5 ml glasampuller, der åbnes med et enkelt vrid.

Pakke med 10 ampuller indeholdende 5 ml koncentrat til opløsning til infusion.

*Noradrenalin "Macure" 10 mg/10 ml*

Type I farveløse 10 ml glasampuller, der åbnes med et enkelt vrid.

Pakke med 10 ampuller indeholdende 10 ml koncentrat til opløsning til infusion.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

*Fortynding:*

Fortyndes før anvendelse i en 5 % glukoseopløsning eller i 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid eller 9 mg/ml natriumklorid med 5 % glukoseopløsning.

Opløsningens færdige koncentration skal svare til 40 mg/liter noradrenalin base. Man kan også anvende andre opløsningsforhold end 40 mg/liter noradrenalin (se pkt. 4.2). Hvis man anvender andre fortyndinger end 40 mg/liter, skal infusionshastighedsberegningen nøje kontrolleres, før man indleder behandlingen.

Vær opmærksom på at fortyndingsvejledningen kan afvige fra andre Noradrenalin-produkter.

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Macure Pharma ApS

Hejrevej 39

2400 København NV

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

58485

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

4. maj 2018

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

5. september 2023