

20. marts 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

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

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

32873

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Noradrenalin "Noridem"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 1 mg noradrenalin base svarende til 2 mg noradrenalintartrat.

Kompositionen pr. ampul er givet i følgende tabel:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Mængden af koncentrat** | **Mængden af**  **noradrenalin base** | **Mængden af noradrenalintartrat** |
| 1 ml | 1 mg | 2 mg |
| 4 ml | 4 mg | 8 mg |
| 10 ml | 10 mg | 20 mg |

Ved fortynding som anbefalet indeholder hver ml 40 mikrogram noradrenalin base svarende til 80 mikrogram noradrenalintartrat.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

1 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 3,47 mg natrium.

4 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 13,86 mg natrium.

10 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 34,66 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat).

En klar, farveløs til gullig opløsning, praktisk talt fri for synlige partikler.

pH 3,0-4,0.

Osmolaritet: Cirka 280 mOsm/l.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Noradrenalin "Noridem" er indiceret til voksne til brug som en nødforanstaltning til genopretning af blodtryk i tilfælde af akut hypotension.

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

Voksne

Den endelige koncentration af infusionsopløsningen er 40 mg/liter noradrenalin base, som svarer til 80 mg/l noradrenalintartrat, når fortyndet som anbefalet i pkt. 6.6.

Nogle klinikere kan foretrække at fortynde til andre koncentrationer. Hvis der anvendes andre fortyndinger end 40 mg/l, skal beregningen af infusionshastighed tjekkes omhyggeligt før behandlingens start.

*Initial infusionshastighed*

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

Nogle klinikere kan ønske at starte med en lavere initial infusionshastighed på 5 ml/time (0,08 ml/min), svarende til 0,2 mg/time noradrenalin base (0,4 mg/time noradrenalintartrat).

*Dosistitrering*

Når en infusion af noradrenalin er etableret, bør dosis titreres i trin af 0,05-0,1 µg/kg/min noradrenalin base i henhold til den observerede pressor-effekt. Der er stor individuel variation i den dosis, der er nødvendig for at opnå og opretholde normotension. Målet bør være at etablere et lavt normalt systolisk blodtryk (100-120 mm Hg) eller at opnå et tilstrækkeligt gennemsnitligt arterielt blodtryk (større end 65-80 mm Hg – afhængig af patientens tilstand).

Tabel 1. Dosistitrering af noradrenalin infusionsvæske, opløsning

| **Noradrenalin infusionsvæske, opløsning**  **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 |

*Behandlingens varighed og overvågning*

Noradrenalin infusionen skal fortsætte indtil tilstrækkeligt blodtryk og vævsperfusion kan opretholdes uden behandling. Patienten skal overvåges nøje under behandlingen med noradrenalin.

Noradrenalin skal kun administreres af sundhedspersonale, som er bekendt med dets brug og har egnede faciliteter til tilstrækkelig overvågning af patienten.

*Seponering af behandling*

Noradrenalin infusionen bør gradvist nedtrappes, da pludseligt ophør af behandlingen kan forårsage akut hypotension.

Nedsat nyre- eller leverfunktion

Der foreligger ingen erfaringer med behandling af patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion (se pkt. 4.4).

Ældre patienter

Generelt skal dosis vælges med forsigtighed til en ældre patient, startende i den lave ende af dosisintervallet for at afspejle en større hyppighed af nedsat lever-, nyre- eller hjertefunktion og samtidig sygdom eller anden lægemiddelbehandling (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Sikkerheden og effekten af noradrenalin til børn og unge under 18 år er ikke klarlagt.

Ingen data er tilgængelige.

**Administration**

*Administrationsvej*

Til intravenøs anvendelse kun efter fortynding.

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

Infusionen bør ske ved en kontrolleret hastighed enten ved hjælp af en sprøjtepumpe, en infusionspumpe eller en dråbetæller.

Noradrenalin "Noridem" bør administreres som en fortyndet opløsning og bør administreres via et centralt venekateter.

Hvis det ikke er muligt at anvende et centralt venekateter, bør noradrenalin infusionen administreres i en stor vene, særligt en antekubital vene, for at minimere risikoen for iskæmisk nekrose (hud, ekstremiteter) (se pkt. 4.4. "Ekstravasation").

Hvis muligt skal fastgørelse af kateteret undgås, eftersom blokering af blodgennemstrømningen omkring røret kan forårsage stase og øget lokal koncentration af lægemidlet.

**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) (se pkt. 4.4).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Må ikke anvendes ufortyndet.

Noradrenalin er kontraindiceret hos patienter med hypotension som følge af nedsat blodvolumen med undtagelse som nødbehandling for at opretholde koronar og cerebral arterieperfusion, indtil blodvolumenerstatningsterapi kan fuldføres (se pkt. 4.3).

Noradrenalin bør kun bruges sammen med egnet blodvolumenerstatning (se pkt. 4.8).

Hvis noradrenalin administreres kontinuerligt for at opretholde blodtryk i fravær af blodvolumenerstatning, kan følgende forekomme: Alvorlig perifer eller visceral vasokonstriktion, nedsat nyreperfusion og urinproduktion, ringe systemisk blodcirkulation på trods af "normalt" blodtryk, vævshypoksi og laktisk acidose. Blodvolumenerstatningsterapi kan administreres før og/eller samtidig med dette lægemiddel. Hvis fuldblod eller blodplasma er indiceret for at øge blodvolumen, skal det dog administreres separat (f.eks. hvis det gives samtidig, brug Y-slange og individuelle beholdere).

Forlænget administration af enhver potent vasopressor kan resultere i reduceret plasmavolumen, som skal korrigeres kontinuerligt med egnet behandling af væske-og elektrolyterstatning. Hvis plasmavolumenet ikke bliver korrigeret, kan der opstå hypotension, når noradrenalin seponeres, eller blodtrykket kan opretholdes med risiko for alvorlig perifer og visceral vasokonstriktion (f.eks. nedsat nyreperfusion) med reduktion i blodcirkulation og vævsperfusion med efterfølgende vævshypoksi og laktisk acidose og mulig iskæmisk skade; gangræn i ekstremiteterne er rapporteret i sjældne tilfælde.

Når noradrenalin infunderes, bør blodtrykket og flowhastigheden kontrolleres ofte for at undgå hypertension, som kan være associeret med bradykardi så vel som hovedpine og perifer iskæmi, herunder i sjældne tilfælde gangræn i ekstremiteterne. Ekstravasation kan forårsage lokal vævsnekrose (se nedenstående afsnit "Ekstravasation").

Der skal udvises særlig forsigtighed hos patienter med koronar, mesenterial eller perifer vaskulær trombose, fordi noradrenalin kan øge iskæmien og udvide infarktområdet, med mindre den behandlende læge mener, at administration af noradrenalin er nødvendig som en livsreddende procedure. Tilsvarende forsigtighed skal udvises hos patienter med hypotension som følge af myokardieinfarkt og hos patienter med angina, særligt Prinzmetal’s angina variant, diabetes, hypertension eller hyperthyroidisme.

Forsigtighed tilrådes hos patienter med omfattende dysfunktion af venstre ventrikel associeret med akut hypotension. Understøttende behandling bør initieres samtidig med diagnostisk evaluering. Noradrenalin bør vær forbeholdt patienter med kardiogent shock og refraktær hypotension, særligt til patienter uden forhøjet systemisk vaskulær resistens.

Forekomst af hjerterytmeforstyrrelser under behandlingen skal medføre en dosisreduktion.

Hjertearytmier kan opstå, når noradrenalin anvendes sammen med hjertesensibiliserende midler, og kan være mere sandsynlige hos patienter med hypoksi eller hyperkapni.

Brug af pressoraminer med kloroform, enfluran eller andre halogenerede anæstetika, herunder desfluran og sevofluran, kan medføre alvorlige hjertearytmier. På grund af muligheden for øget risiko for ventrikel-flimmer, bør noradrenalin anvendes med forsigtighed til patienter, der får disse eller andre hjertesensibiliserende midler eller som udviser dyb hypoksi eller hyperkapni (se pkt. 4.5).

Noradrenalin bør anvendes med ekstrem forsigtighed til patienter, der får monoaminoxidase-(MAO)-hæmmere eller inden for 14 dage efter ophør af sådan behandling og hos patienter, der får tricykliske antidepressiva, adrenerge-serotoninerge lægemidler eller linezolid, idet det kan resultere i alvorlig forlænget hypertension (se pkt. 4.5).

Der skal udvises særlig forsigtighed hos patienter med leversvigt, alvorlig renal dysfunktion, iskæmiske hjertesygdomme og forhøjet intrakranielt tryk. Overdoser eller konventionelle doser til hypersensitive personer (f.eks. hyperthyroide patienter) kan forårsage alvorlig hypertension med voldsom hovedpine, fotofobi, stikkende retrosternal smerte, bleghed, intens svedproduktion og opkastning. Hypertension kan eventuel føre til akut lungeødem, arytmi eller hjertestop.

Da blodgennemstrømningen i organer som lever og nyrer kan falde, skal man være forsigtig med at bruge sympatomimetika til patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion.

Forsigtighed bør udvises ved diabetes, idet det øger niveauet af blodsukker (på grund af den glykogenolytiske virkning i leveren og hæmningen af insulinfrigørelse fra bugspytkirtlen).

Ældre patienter kan især være sensitive over for virkningerne af noradrenalin, hvilket skyldes den større hyppighed af lever-, nyre- eller hjertedysfunktion og samtidig sygdom eller anden lægemiddelbehandling.

Brug af noradrenalin til børn er ikke anbefalet (se pkt. 4.2 og 5.2).

Noradrenalin bør kun anvendes af læger, som er familiære med de selektive indikationer for dets brug.

Når det er indiceret, skal egnet blod-eller væskeerstatningsterapi sammen med brug af rygleje med elevation af benene iværksættes og vedligeholdes før og/eller under behandlingen med dette produkt. Når noradrenalin infunderes, bør blodtrykket og flowhastigheden tjekkes ofte for at undgå hypertension. Derfor er det ønskeligt at registrere blodtrykket hvert andet minut fra tidspunktet, hvor administrationen starter, og indtil det ønskede blodtryk er nået og derefter hvert femte minut, hvis administrationen skal fortsætte. Flowhastigheden skal overvåges konstant, og patienten må aldrig efterlades uden opsyn, imens vedkommende får noradrenalin. Hypertension kan eventuelt føre til akut lungeødem, arytmi eller hjertestop.

Infusionen af noradrenalin bør stoppes gradvist, idet et pludseligt ophør kan medføre et katastrofalt blodtryksfald.

Vasopressor effekten (som skyldes den adrenerge virkning på blodkarrene) kan reduceres ved samtidig administration af et alfablokerende middel, mens administration af et betablokerende middel kan resultere i en reduktion af produktets stimulerende virkning på hjertet og en stigning i den hypertensive effekt (via reduceret dilatering af arteriolerne), som følge af beta-1-adrenerg stimulering.

Ekstravasation

Infusionsstedet bør tjekkes ofte for frit flow. Der skal udvises forsigtighed for at undgå ekstravasation af norardrenalintartrat ind i vævet, da det kan føre til lokal nekrose på grund af lægemidlets vasokonstriktive effekt. Blegning langs den infunderede vene, nogle gange uden åbenbar ekstravasation, har været tilskrevet konstriktion af *vasa vasorum* med øget permeabilitet af venevæggen, hvilket tillader en vis lækage. I sjældne tilfælde kan dette udvikle sig til overfladisk nekrose ("slough"), særligt under infusion i vener i benene hos ældre patienter eller hos patienter, der lider af obliterativ vaskulær sygdom. Hvis blegning forekommer, bør det overvejes at ændre infusionsstedet med jævne mellemrum for, at virkningerne af den lokale vasokonstriktion kan aftage.

Okklusive vaskulære sygdomme (f.eks. aterosklerose, arteriosklerose, diabetisk endartiritis, Buergers sygdom) er mere sandsynlige for at forekomme i de lavere ekstremiteter end de øvre. Undgå derfor at anvende vener i benene hos ældre patienter eller hos patienter, der lider af disse sygdomme.

***VIGTIGT*** *– antidot til ekstravaskulær iskæmi:*

For at hindre "slough" og nekrose i områder, hvor ekstravasation har fundet sted, bør området infiltreres så hurtigt som muligt med 10 ml til 15 ml saltvandsopløsning, som indeholder fra 5 mg til 10 mg phentolamin, et adrenergt blokeringsmiddel. En sprøjte med en tynd hypodermisk kanyle bør anvendes sammen med opløsningen, der infiltreres rigeligt over hele området, hvilket identificeres let ved dets kolde, hårde og blege udseende. Sympatisk blokade med phentolamin giver umiddelbare og iøjnefaldende lokale hyperæmiske ændringer, hvis området infiltreres inden for 12 timer. Phentolamin skal gives så snart som muligt efter, at ekstravasationen er blevet opdaget, og infusionen skal stoppes.

Hjælpestoffer

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

Hver ampul med 10 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 34,66 mg (1,51 mmol) natrium, hvilket svarer til 1,73 % af WHO's anbefalede maksimale daglige indtag på 2 g natrium for en voksen.

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

Farmakodynamiske interaktioner

* Flygtige halogenerede anæstetika herunder desfluran og sevofluran: Alvorlig ventrikulær arytmi (stigning i hjertets excitabilitet) (se pkt. 4.4)
* Imipramin antidepressiva: Paroksysmal hypertension med mulighed for arytmi (hæmning af sympatomimetikas indtrængen i sympatiske fibre)
* Serotoninerg-adrenerge antidrepressiva: Paroksysmal hypertension med mulighed for arytmi (hæmning af sympatomimetikas indtrængen i sympatiske fibre)
* Digitalisglykosider
* Levodopa
* Chlorpheniraminhydrohclorid, tripelennaminhydrochlorid og desipramin: Signifikant stigning i toksiciteten af noradrenalin.
* Antihistaminer, idet nogle kan blokere indtaget af katekolaminer via perifert væv og øge toksiciteten af injiceret noradrenalin.

Kombinationer, som kræver forholdsregler og tæt lægeligt tilsyn (se pkt. 4.4)

* Ikke-selektive monoaminoxidase (MAO)-hæmmere: Stigning i vasopressoreffekten af sympatomimetika, som almindeligvis er moderat.
* Selektive MAO-A hæmmere: Ved ekstrapolering fra non-selektive MAO-hæmmere, risiko for stigning i vasopressoreffekten.
* Linezolid: Ved ekstrapolering fra non-selektive MAO-hæmmere, risiko for stigning i vasopressoreffekten.

Effekten af noradrenalin kan blive forøget af guanethidin, guanadrel, reserpin, methyldopa eller tricykliske antidepressiva, amfetamin, doxapram, mazindol, rauwolfia alkaloider.

Forsigtighed er påkrævet, når noradrenalin anvendes sammen med alfa- og betablokkere, idet det kan føre til alvorlig hypertension.

Forsigtighed er påkrævet, når noradrenalin anvendes sammen med følgende lægemidler, idet de kan medføre øgede hjerteeffekter: Thyroidhormoner, hjerteglykosider, antiarytmika.

Ergotalkaloider (ergoloide mesylater, ergotamin, dihydroergotamin, ergometrin, methylergometrin og methylsergid) eller oxytocin kan forstærke de vasopressoriske- og vasokonstriktive virkninger.

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

Desmopressin eller vasopressin: Den antidiuretiske effekt reduceres.

Lithium reducerer effekten af noradrenalin.

Farmakokinetiske interaktioner

Der er ikke rapporteret om farmakokinetiske interaktioner mellem lægemidler.

Noradrenalin infusionsopløsninger bør ikke blandes med andre lægemidler (med undtagelse af de nævnte i pkt. 6.6).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Noradrenalin kan nedsætte perfusion i placenta og foranledige bradykardi hos fosteret. Det kan også fremkalde sammentrækninger i den gravides livmoder, som kan føre til føtal asfyksi sent i graviditeten. Disse eventuelle risici for fosteret bør derfor vejes op imod den potentielle fordel for moderen.

Amning

Det vides ikke hvorvidt dette lægemiddel udskilles i modermælk. Amning er generelt ikke tilrådeligt ved brug af noradrenalin som nødbehandling ved akut hypotension.

Fertilitet

Ingen studier er blevet udført for at indsamle fertilitetsdata for noradrenalin.

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

Ikke mærkning.

Ingen information er tilgængelig. Det anbefales derfor ikke at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Tabel 2 lister bivirkninger, som er rapporteret efter behandling med noradrenalin. Størstedelen af disse data er samlet ind fra spontan rapportering. På grund af problemer med at beregne rapporteringshyppighed fra spontan rapportering, er hyppigheden for de anførte bivirkninger "Ikke kendt" (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Disse bivirkninger er anført efter faldende hyppighed indenfor hver systemorganklasse (SOC).

Tabel 2. Bivirkninger rapporteret med noradrenalin gennem spontan rapportering

|  |  |
| --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Bivirkning** |
| Psykiske forstyrrelser | Angst, søvnløshed, konfusion, svaghed, psykotisk tilstand |
| Nervesystemet | Forbigående hovedpine, tremor |
| Øjne | Akut glaukom (meget hyppig hos patienter, der er anatomisk prædisponerede med lukning af den iridocorneale vinkel). |
| Hjerte | Bradykardi1, arytmi (se pkt. 4.4), ændringer i elektrokardiogram (EKG), takykardi, kardiogent shock, stress kardiomyopati, palpitationer, stigning i kontraktiliteten i hjertemusklen som følge af den beta-adrenerge effekt på hjertet (inotrop og kronotrop), akut hjerteinsufficiens |
| Vaskulære sygdomme | Hypertension (se pkt. 4.4), perifer iskæmi2 herunder gangræn i ekstremiteter, nedsat plasmavolumen ved langvarig brug |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Dyspnø, respiratorisk insufficiens og åndedrætsbesvær |
| Mave-tarm-kanalen | Kvalme, opkastning |
| Hud og subkutane væv | Bleghed, ardannelse i huden, blålig hudfarve, hedeture eller rødmen, hududslæt, nældefeber eller kløe |
| Nyrer og urinveje | Urinretention |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Ekstravasation, nekrose på injetionsstedet |

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

2Iskæmi, grundet potent vasokonstriktiv virkning og vævshypoksi

Hypertension kan forekomme, som kan være associeret med bradykardi så vel som hovedpine og perifer iskæmi herunder gangræn i ekstremiteter.

Kontinuerlig administration af vasopressor for at opretholde blodtryk i fravær af blodvolumenerstatning kan forårsage følgende symptomer (se pkt. 4.4):

* Alvorlig perifer og visceral vasokonstriktion
* Nedsat blodcirkulation i nyrerne
* Nedsaturinproduktion
* Hypoksi
* Øget laktatniveau i serum

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 føre til alvorlig hypertension, refleks-bradykardi, markant stigning i perifer resistens og nedsat minutvolumen. Dette kan ledsages af voldsom hovedpine, hjerneblødning, fotofobi, retrosternale smerter, bleghed, feber, kraftig svedproduktion, lungeødem og opkastning.

Behandling

I tilfælde af utilsigtet overdosering, som fremgår af overdreven stigning i blodtrykket, skal lægemidlet seponeres, indtil patientens tilstand er stabiliseret.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Hjertestimulerende midler, excl. hjerteglycosider, adrenerge og dopaminerge midler, ATC-kode: C01CA03.

Virkningsmekanisme

Noradrenalin virker kraftigt stimulerende på alfa-receptorer i blodkar, hvorved karrene trækker sig sammen. Noradrenalin har også en effekt på beta-1-receptorer i hjertet, hvilket medfører positiv inotrop og initialt positiv kronotrop virkning. Blodtryksstigningen kan forårsage refleksbetinget reduktion af hjertefrekvensen. Vasokonstriktion kan føre til nedsat blodgennemstrømning i nyrer, lever, hud og glatmuskulatur. Lokal karkontraktion kan forårsage hæmostase og/eller nekrose.

Pressor-effekten forsvinder 1-2 min efter afbrydelse af infusion.

Udvikling af tolerance over for virkningerne af noradrenalin kan forekomme.

Farmakodynamisk virkning

De primære farmakodynamiske virkninger af noradrenalin er relateret til dets α-agonistegenskaber. Det forårsager perifer vasokonstriktion, hvilket fører til øget systolisk og diastolisk blodtryk.

Klinisk virkning og sikkerhed

Blodtryksstigningen kan forårsage refleksbetinget reduktion af hjertefrekvensen.

Vasokonstriktion kan føre til reduceret blodgennemstrømning i nyrer, lever, hud og glatmuskulatur. Lokal vasokonstriktion kan føre til hæmostase og/eller nekrose.

Effekten på blodtrykket forsvinder 1-2 minutter efter ophør af infusionen.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Der findes to noradrenalin-stereoisomerer, og den biologisk aktive L-isomer er den, der findes i Noradrenalin "Noridem", 1 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Absorption

Noradrenalin er kun egnet til intravenøs (IV) administration på grund af ringe subkutan absorption og inaktivering i mave-tarmkanalen efter oral administration.

Fordeling

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

Biotransformation

* Methylering ved katekol-o-methyltransferase
* Deaminering ved monoaminoxidase (MAO)
* Den 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 bliver udskilt uændret i urinen med methylerede eller deaminerede metabolitter i frie eller konjugerede former.

Efter intravenøs indgift har noradrenalin en plasmatisk halveringstid på ca. 1-2 minutter.

Pædiatrisk population

Der foreligger ingen data om farmakokinetiske undersøgelser i pædiatriske aldersgrupper.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

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

Noradrenalin kan hæmme placentaperfusionen og forårsage føtal bradykardi. Det kan også forårsage sammentrækninger i livmoderen og føre til føtal asfyksi sent i graviditeten.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumchlorid

Natriumhydroxid (til pH-justering)

Saltsyre (til pH-justering)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Noradrenalin "Noridem" må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

Infusionsopløsninger indeholdende noradrenalintartrat er rapporteret uforligelige med følgende stoffer: Jernsalte, alkalier og oxiderende stoffer, barbiturater, chlorpheniramin, chlorthiazid, nitrofurantoin, novobiocin, phenytoin, natriumbicarbonat, natriumiodid, streptomycin, sulfadiazin, sulfafurazol.

**6.3 Opbevaringstid**

18 måneder.

Holdbarhed efter anbrud af ampul

Lægemidlet skal anvendes straks efter første åbning.

Holdbarhed efter fortynding

Kemisk og fysisk stabilitet ved brug er påvist i 24 timer ved 25 °C og 2-8 °C ved fortynding til 4 mg/l og 40 mg/l noradrenalin base i natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) opløsning eller glucose 50 mg/ml (5 %) opløsning, eller natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) med glucose 50 mg/ml (5 %) opløsning.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme. Hvis det ikke anvendes med det samme, er opbevaringstider og -forhold før brug brugerens ansvar og må normalt ikke overstige 24 timer ved 2-8 °C, medmindre rekonstitution/fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Klare type I glasampuller, pakket i kartonæsker.

Pakningsstørrelser

5 ampuller á 1 ml, 4 ml og 10 ml koncentrat

10 ampuller á 1 ml, 4 ml og 10 ml koncentrat

25 ampuller á 1 ml, 4 ml og 10 ml koncentrat

50 ampuller á 1 ml, 4 ml og 10 ml koncentrat

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Kun til engangsbrug.

Opløsningen skal visuelt inspiceres før brug. Opløsningen skal ikke anvendes, hvis den har en brunlig farve, eller hvis den indeholder synlige partikler.

Fortyndingsinstruktion

Tilsæt enten 2 ml koncentrat til 48 ml fortyndingsvæske til administration med sprøjtepumpe eller tilsæt 20 ml koncentrat til 480 ml fortyndingsvæske til administration med dråbetæller. I begge tilfælde er den endelige koncentration af infusionsvæsken 40 mg/liter noradrenalin base (hvilket svarer til 80 mg/liter noradrenalintartrat). Andre fortyndinger end 40 mg/liter noradrenalin base kan også anvendes (se pkt. 4.2). Hvis der anvendes andre fortyndinger end 40 mg/liter noradrenalin base, skal beregningen af infusionshastighed tjekkes omhyggeligt før behandlingens start.

Følgende fortyndingsvæsker kan anvendes:

* Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 % w/v) med glucose 50 mg/ml (5 % w/v) infusionsvæske.
* Glucose 50 mg/ml (5 % w/v) infusionsvæske.
* Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 % w/v) infusionsvæske

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Noridem Enterprises Ltd.

Evagorou & Markariou

Mitsi Building 3, Office 115

1065 Nicosia

Cypern

**Repræsentant**

FrostPharma AB

Berga Backe 2

182 53 Danderyd

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

67352

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

20. marts 2025

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-