

 8. januar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

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

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

33675

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Noradrenalin "Zentiva"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

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

En ampul på 4 ml indeholder noradrenalintartrat svarende til 4 mg noradrenalin.

*Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på*

Noradrenalin "Zentiva" 1 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 13,3 mg natrium i hver 4 ml ampul.

En ampul på 10 ml indeholder noradrenalintartrat svarende til 10 mg noradrenalin.

*Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på*

Noradrenalin "Zentiva" 1 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 33,3 mg natrium i hver 10 ml ampul.

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

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.

Opløsningen har en pH-værdi på mellem 3,0 og 4,0 og osmolaritet ca. 280 mOsm/l.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Noradrenalin "Zentiva" 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

Dette lægemiddel skal fortyndes før brug, for fortynding se pkt. 6.6. Den anbefalede slutkoncentration af infusionsopløsningen er 80 mg/liter noradrenalintartrat, som svarer til

40 mg/liter noradrenalin. Hvis der anvendes andre fortyndinger, 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 0,8 mg/time til 1,6 mg/time noradrenalintartrat (eller0,4 mg/time til 0,8 mg/time noradrenalin) ).

*Dosistitrering*

Når en infusion af noradrenalin er etableret, bør dosis titreres i henhold til den observerede pressoreffekt. Der er stor individuel forskel på den dosis, der kræves for at opnå og vedligeholde 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, opløsning40 mg/liter (40 µg/ml) noradrenalin |
| Patientens vægt | Dosering (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*

Behandling med noradrenalin 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*

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.

Ældre

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.

Pædiatrisk population

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

Ingen data er tilgængelige.

**Administration**

Til intravenøs anvendelse.

Noradrenalin "Zentiva" bør administreres som en fortyndet opløsning og bør administreres via et centralt venekateter. Infusionen bør ske ved en 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). Se pkt. 4.4.

Må ikke anvendes ufortyndet.

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

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**

Noradrenalin skal kun administreres af sundhedspersonale, som er bekendt med dets brug.

Noradrenalin må ikke gives til patienter, der er hypotensive som følge af nedsat blodvolumen med undtagelse som nødbehandling for at opretholde koronar og cerebral arterieperfusion, indtil blodvolumenerstatningsterapi kan fuldføres.

Noradrenalin bør kun bruges sammen med egnet blodvolumenerstatning.

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”).

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.

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.

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. Tilsvarende forsigtighed skal udvises 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, 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.

Forsigtighed bør udvises ved diabetes, idet blodsukker- niveauet øges (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).

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.

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.

*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

Noradrenalin "Zentiva" indeholder 13,3 mg natrium i hver 4 ml, svarende til 0,7% af den WHO anbefalede maximale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Noradrenalin "Zentiva" indeholder 33,3 mg natrium i hver 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**

Frarådede kombinationer

* 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).
* 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.

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: 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.

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.

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 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.

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 indsamlet 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 |
| Hjerte  | Bradykardi1, arytmi, 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)  |
| Vaskulære sygdomme | Hypertension, perifer iskæmi2 inklusiv gangræn i ekstremiteter, nedsat plasmavolumen 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, ardannelse i huden, blålig hudfarve, hedeture eller rødmen, hududslæt, nældefeber eller kløe |
| Nyrer og urinveje | Urinretention |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Dyspnø |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet  | Ekstravasation, nekrose på injetionsstedet |

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

2 Iskæmi, grundet potent vasokonstriktiv virkning og vævshypoksi

Kontinuerlig administration af vasopressor for at opretholde blodtryk i fravær af blodvolumenerstatning kan forårsage følgende symptomer:

* Alvorlig perifer og visceral vasokonstriktion
* Nedsat blodcirkulation i nyrerne
* Nedsat urinproduktion
* Hypoksi
* Øget laktatniveau 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 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-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.

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

Noradrenalin bør kun anvendes i forbindelse med passende blodvolumenerstatning.

Langvarig administration kan forårsage reduktion af plasmavolumen. 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.

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.

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 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**

Terapeutisk klassifikation: Hjerteterapi, adrenerge og dopaminerge midler; Hjertestimulerende midler, adrenerge og dopaminerge midler, ATC-kode: C01CA03.

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-stereoisomerer.

Det er den biologisk aktive L-isomer, som er til stede i Noradrenalin "Zentiva" 1 mg/ml, koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

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. 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.

Pædiatrisk population

Der foreligger ingen data om farmakokinetiske undersøgelser i pædiatriske aldersgruppe

**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 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

Natriumhydroxid til pH-justering

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 blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

Uåbnet ampul

2 år.

Efter åbning

Efter åbning skal koncentratet til infusionsvæske, opløsning anvendes straks.

Efter fortynding

Kemisk og fysisk stabilitet efter åbning er dokumenteret i 48 timer/dage ved 22 ± 2 °C udsat for daglige lyscyklusser og 30 °C for fortyndet koncentrat i glucose 5 % (w/v), natriumchlorid 0,9 % (w/v) og natriumchlorid 0,45 % (w/v) med glucose 5 % (w/v).

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.

Al ubrugt indhold, der er tilbage i ampullen, skal bortskaffes.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

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

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Klar glasampul af hydrolytisk klasse nr. I med OPC-brud, indeholdende 4 ml eller 10 ml, formet plastbakke, papfoldningsæske.

Pakningsstørrelser

5, 10 og 50 ampuller indeholdende 4 ml.

10 ampuller indeholdende 10 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Kun til engangsbrug. Al ubrugt indhold skal bortskaffes.

Dette lægemiddel bør ikke anvendes, hvis opløsningen ikke er farveløs til gullig, eller hvis den er uklar eller indeholder synlige partikler/faste stoffer.

Fortynd før brug med en af følgende opløsninger (fortyndingsmidler): Glucose 5 % (w/v) opløsning, natriumchlorid 0,9 % (w/v) opløsning eller natriumchlorid 0,45 % (w/v) med glucose 5 % (w/v) opløsning.

Fortyndingsforhold (f.eks.)

Tilsæt 2 ml koncentrat til 48 ml opløsning (fortyndingsmiddel).

Tilsæt 4 ml koncentrat til 96 ml opløsning (fortyndingsmiddel).

Tilsæt 10 ml koncentrat til 240 ml opløsning (fortyndingsmiddel).

Tilsæt 20 ml koncentrat til 480 ml opløsning (fortyndingsmiddel).

I alle 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.

Udseendet af den fortyndede opløsning skal være klar, farveløs og fri for synlige partikler. For stabilitetsdata for fortyndet opløsning, se pkt. 6.3.

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Zentiva k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Prag 10

Tjekkiet

**Repræsentant**

Zentiva Denmark ApS

Høffdingsvej 34

2500 Valby

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

70525

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

8. januar 2025

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-