

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Mykronor 5 mikrogram/ml, injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning inneholder 10 mikrogram noradrenalinmonohydrat. Dette tilsvarer 5 mikrogram noradrenalin, vannfri.

Hvert 20 ml hetteglass inneholder 200 mikrogram noradrenalinmonohydrat. Dette tilsvarer 100 mikrogram noradrenalin, vannfri.

Hvert 50 ml hetteglass inneholder 500 mikrogram noradrenalinmonohydrat. Dette tilsvarer 250 mikrogram noradrenalin, vannfri.

### Hjelpestoff med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder natrium.

Hver ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning inneholder 3,54 mg tilsvarende 0,15 mmol natrium.

Hver 20 ml ferdigfylte sprøyte inneholder ca. 71 mg tilsvarende 3 mmol natrium.

Hvert 50 ml hetteglass inneholder ca. 177 mg natrium tilsvarende 7,5 mmol natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

Klar og fargeløs oppløsning, så å si uten synlige partikler.

pH: 3,7 til 4,1

Osmolalitet: 260–320 mOsm/kg.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjon(er)

Gjenoppretting og vedlikehold av perioperativt blodtrykk etter hypotensjon induisert av spinal eller generell anestesi hos voksne.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Denne fremstillingen er egnet for perioperativ behandling, og konsentrasjonen er ikke tilpasset kritiske behandlinger.

### Dosering

Legemidlet skal ikke fortynnes før bruk: det leveres klart til bruk og må ikke blandes med andre legemidler. Det er egnet til injeksjon eller kontinuerlig infusjon gjennom et perifert venekateter. Pasienten skal overvåkes nøye under hele behandlingen med noradrenalin.

Noradrenalin skal kun administreres av helsepersonell som har erfaring med bruken av det og som har nødvendig utstyr til å overvåke pasienten tilstrekkelig.

### *Starthastighet*

Startdosen med infusjon er mellom 0,02 mikrog/kg/min og 0,05 mikrog/kg/min noradrenalin (tilsvarende 0,04 mikrog/kg/min og 0,1 mikrog/kg/min noradrenalinmonohydrat). En intravenøs bolusdose på 5 mikrog

til 10 mikrog noradrenalin (10 mikrog til 20 mikrog noradrenalartrat) kan administreres før infusjonen påbegynnes, etter spinalanestesi, eller induksjon av generell anestesi.

#### *Dosetitrering*

Når en infusjon med noradrenalin er etablert, kan dosen økes eller reduseres etter vurdering av behandlende lege for å opprettholde et hensiktsmessig ønsket blodtrykk i den perioperative perioden.

Dosen bør justeres i henhold til pasientens alder, vekt og kliniske tilstand.

Intravenøs bolusdose på 5 mikrog til 10 mikrog noradrenalin (10 mikrog til 20 mikrog noradrenalartrat) kan administreres dersom blodtrykket må økes raskt.

Noradrenalin (norepinephrin) oppløsning til infusjon 5 mikrogram/ml noradrenalinbase			
Pasientens vekt	Dosering (mikrog/kg/min) noradrenalinbase	Dosering (mikrog/kg/min) noradrenalartrat	Infusjonshastighet (ml/t)
50 kg	0,01	0,02	6
	0,02	0,04	12
	0,03	0,06	18
	0,04	0,08	24
	0,05	0,1	31
	0,06	0,12	36
	0,07	0,14	42
	0,08	0,16	48
60 kg	0,01	0,02	7,2
	0,02	0,04	14,4
	0,03	0,06	21,6
	0,04	0,08	28,8
	0,05	0,1	36
	0,06	0,12	43,2
	0,07	0,14	50,4
	0,08	0,16	57,6
70 kg	0,01	0,02	8,4
	0,02	0,04	16,8
	0,03	0,06	25,2
	0,04	0,08	33,6
	0,05	0,1	42
	0,06	0,12	50,4
	0,07	0,14	58,8
	0,08	0,16	67,2
80 kg	0,01	0,02	9,6
	0,02	0,04	19,2
	0,03	0,06	28,8
	0,04	0,08	38,4
	0,05	0,1	48
	0,06	0,12	57,6
	0,07	0,14	67,2
	0,08	0,16	76,8
90 kg	0,01	0,02	10,8
	0,02	0,04	21,6
	0,03	0,06	32,4
	0,04	0,08	43,6
	0,05	0,1	54
	0,06	0,12	64,8
	0,07	0,14	75,6
	0,08	0,16	86,4

#### *Behandlingsvarighet og overvåkning*

Noradrenalin bør gis i hele den perioperative perioden så lenge det anses nødvendig for å opprettholde hensiktsmessig blodtrykk og vevsperfusjon.

#### *Seponering av behandlingen*

Infusjoner bør reduseres gradvis, slik unngår man brå seponering som kan føre til akutt hypotensjon.

#### *Nedsatt lever-/nyrefunksjon*

Det er ingen erfaring med behandling av pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon.

#### *Eldre pasienter*

Det bør generelt utvises forsiktighet ved valg av dosering til eldre pasienter ved å starte i det laveste doseintervallet. Dette er med tanke på den høye frekvensen av nedsatt lever-, nyre- eller hjertefunksjon og samtidig sykdom eller annen legemiddelbehandling.

#### *Pediatrik populasjon*

Dette legemidlet er kun indisert for voksne.

Sikkerhet og effekt av noradrenalin hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

#### Administrasjonsmåte

Til intravenøs bruk.

Dette legemidlet er en oppløsning til engangsbruk som leveres klar til bruk, og skal ikke fortynnes før bruk.

Det kan administreres som kontinuerlig infusjon eller som bolusinjeksjon gjennom et perifert venekateter.

Infusjonen kan administreres ved en kontrollert hastighet enten ved bruk av en sprøytepumpe, en infusjonspumpe eller en dryppteller.

#### Infusjonssted

Dette legemidlet skal infunderes gjennom et perifert eller sentralt venekateter.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Må ikke brukes under anestesi med cyclopropan eller halotan. For interaksjoner, se pkt. 4.5.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Dette legemidlet kan gis som injeksjon/infusjon gjennom et perifert venekateter.

Infusjonen bør gis ved en kontrollert hastighet enten ved bruk av en sprøytepumpe, en infusjonspumpe eller en dryppteller. Fremstillingen er egnet for perioperativ behandling, og konsentrasjonen er ikke tilpasset kritiske behandlinger.

Noradrenalin bør kun brukes i forbindelse med tilstrekkelig erstatning av blodvolum.

Hvis noradrenalin administreres kontinuerlig for å opprettholde blodtrykket ved manglende erstatning av blodvolumet, kan følgende forekomme: alvorlig perifer og visceral vasokonstriksjon, redusert nyreperfusjon og urinutskillelse, dårlig systemisk blodgjennomstrømning til tross for «normalt» blodtrykk, vevshypoksi og laktacidose. Erstatning av blodvolumet kan administreres før og/eller samtidig med dette midlet. Dersom fullblod eller blodplasma er indisert til å øke blodvolumet, skal det imidlertid administreres separat (f.eks. hvis det gis samtidig, skal det brukes Y-slangor og individuelle beholdere).

Langvarig administrering av en potent vasopressor kan føre til svekket plasmavolum, som skal korrigeres kontinuerlig gjennom behandling med passende væske- og elektrolytterstatning. Hvis plasmavolum ikke korrigeres, kan hypotensjon gjenoppstå når noradrenalin seponeres eller blodtrykket kan opprettholdes med risiko for alvorlig perifer og visceral vasokonstriksjon (f.eks. nedsatt nyreperfusjon) med nedsatt blodgjennomstrømning og vevsperfusjon med etterfølgende vevshypoksi og laktatacidose og mulig iskemisk skade. Det er i sjeldne tilfeller blitt rapportert om koldbrann i armer og ben.

Det skal utvises spesiell forsiktighet hos pasienter med koronar, mesenterial eller perifer vaskulær trombose fordi noradrenalin kan øke iskemien og utvide området for infarkt, med mindre administrering av noradrenalin etter den behandelende leges mening er nødvendig som en livreddende prosedyre. Det skal utvises spesiell forsiktighet hos pasienter med leversvikt, alvorlig nedsatt nyrefunksjon, iskemiske hjertesykdommer og forhøyet intrakranielt trykk.

Tilsvarende forsiktighet skal observeres hos pasienter med hypotensjon etter myokardinfarkt og hos pasienter med angina, spesielt Prinzmetals angina, diabetes, hypertensjon eller hyperthyroidisme (se pkt. 4.8).

Eldre kan være spesielt sensitive overfor virkningene av noradrenalin på grunn av høyere hyppighet av lever-, nyre- eller hjerteproblemer og samtidig sykdom eller behandling med andre legemidler.

Det anbefales ikke å bruke noradrenalin til barn (se pkt. 4.2 og 5.2).

Noradrenalin skal kun administreres av helsepersonell som er kjent med bruken av det og som har nødvendig utstyr til å overvåke pasienten tilstrekkelig. Der det er indisert skal passende erstatningsbehandling av blod eller væske sammen med bruk av liggende stilling med hevede ben iverksettes og opprettholdes før og/eller under behandling med dette legemidlet. Ved infusjon av noradrenalin skal blodtrykket og strømningshastigheten kontrolleres hyppig for å unngå hypertensjon. Det anbefales derfor å registrere blodtrykket hvert annet minutt fra tidspunktet da administreringen starter og inntil ønsket blodtrykk er oppnådd, og deretter hvert femte minutt hvis administreringen fortsettes. Strømningshastigheten må overvåkes konstant, og pasienten skal aldri etterlates uten tilsyn ved behandling med noradrenalin. Hypertensjon kan med tiden føre til akutt lungeødem, arytmi eller hjertestans.

Hjertearytmier kan oppstå når noradrenalin brukes i forbindelse med sensibiliserende midler for hjertet, og kan være mer sannsynlige hos pasienter med hypoksi eller hyperkapni.

Infusjonen av noradrenalin bør stanses gradvis, ettersom plutselig opphør kan frembringe et katastrofalt fall i blodtrykket.

Administrering i venene i bena hos eldre og pasienter med okklusive sykdommer på grunn av mulig vasokonstriksjon, bør unngås (se pkt. 4.2 – Infusjonssted).

#### Ekstravasasjon

Infusjonsstedet skal kontrolleres hyppig for fri gjennomstrømning. Det skal utvises forsiktighet for å unngå ekstravasasjon av noradrenalin i vevet, ettersom det kan oppstå lokal nekrose på grunn av legemidlets vasokonstriktive virkemåte. Blekning langs den infunderte venen, noen ganger uten åpenbar ekstravasasjon, er blitt tilskrevet innsnevring av vasa vasorum med økt permeabilitet i veneveggen, hvilket muliggjør lekkasje. Dette kan i sjeldne tilfeller utvikle seg til overfladisk avstøtning, spesielt under infusjon i venene i bena hos eldre eller pasienter som lider av oblitererende vaskulær sykdom. Hvis det forekommer blekning, skal det overveies å endre infusjonsstedet med mellomrom for å gjøre det mulig for virkningene av lokal vasokonstriksjon å avta.

#### VIKTIG – Antidot til ekstravasasjon og iskemi

For å unngå avstøtning og nekrose i områder der ekstravasasjon er oppstått, skal området infiltreres så raskt som mulig med 10 ml til 15 ml saltvannsoløsning som inneholder fra 5 mg til 10 mg fentolamin, en adrenerg blokker. Det skal brukes en sprøyte med en fin, hypodermisk kanyle, og oppløsningen skal infiltreres i rikelige mengder i hele området, som lett kan identifiseres med sitt

kalde, harde og bleke utseende. Sympatikusblokade med fentolamin forårsaker øyeblikkelige og iøynefallende lokale hyperiskemiske endringer hvis området infiltreres innen 12 timer. Fentolamin bør gis snarest mulig etter at ekstravasasjonen er registrert, og infusjon med noradrenalin skal stanses.

Dette legemidlet inneholder 71 mg natrium per 20 ml hetteglass. Dette tilsvarer 3,6 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Dette legemidlet inneholder 177 mg natrium per 50 ml hetteglass. Dette tilsvarer 8,9 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

#### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

##### **Kombinasjonsbehandlinger som bør unngås**

- *Flyktig halogenanestesi*: Alvorlig ventrikulær arytmi (økning av kardial eksitabilitet).
- *Imipramin antidepressiva, guanethidin, reserpin*: paroksysmal hypertensjon med mulighet for arytmi (hemmer opptak av sympatomimetika i sympatiske fibre).
- *Serotonerge-adrenerge antidepressiva*: paroksysmal hypertensjon med mulighet for arytmi (hemmer opptak av sympatomimetika i sympatiske fibre).

##### **Kombinasjonsbehandlinger som krever forsiktighet**

- *Ikke-selektive MAO-hemmere*: økning i sympatomimetikaets pressoeffekt, som pleier å være moderat. Bør kun brukes under tett legeovervåkning.
- *Selektive MAO-A-hemmere, linezolid og metylenblått*: ved ekstrapolering fra ikke-selektive MAO-hemmere, er det risiko for økning i pressoeffekten. Bør kun brukes under tett legeovervåkning.

Forsiktighet kreves når det brukes noradrenalin sammen med betablokkere, ettersom det kan oppstå alvorlig hypertensjon.

Forsiktighet kreves når det brukes noradrenalin sammen med følgende legemidler, ettersom de kan forårsake økte kardiale virkninger: thyroideahormoner, hjerteglykosider og antiarytmika.

Ergotalkaloider eller oksytocin kan forsterke vasopressoren og de vasokonstriktive effektene.

Samtidig administrering av propofol og noradrenalin kan føre til propofolinfusjonssyndrom (PRIS).

Infusjonspreparater med noradrenalin skal ikke blandes med andre legemidler.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### **Graviditet**

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av noradrenalin hos gravide kvinner. Studier på dyr er utilstrekkelige med hensyn på reproduksjonstoksitet. Noradrenalin kan svekke den placentale perfusjonen og fremkalle bradykardi hos fosteret. Det kan dessuten ha en sammentrekkende effekt på den gravide kvinnens livmor og medføre føtal asfyksi sent i graviditeten. Disse mulige risikoene for fosteret skal derfor vurderes opp mot den mulige fordelene for moren.

Dette legemidlet skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling med noradrenalin nødvendig.

##### **Amming**

Det er ukjent om noradrenalin blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Noradrenalin absorberes imidlertid ikke oralt, og eksponering i melken forventes derfor ikke å ha bivirkninger for det ammede barnet. Dette legemidlet skal brukes med forsiktighet under amming.

## Fertilitet

Det er ikke utført studier for å samle inn fertilitetsdata for noradrenalin.

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Det foreligger ingen informasjon. Forholdene som noradrenalin brukes under, utelukker muligheten for å kjøre bil eller bruke maskiner.

## **4.8 Bivirkninger**

I tabell 1 er det oppført bivirkninger som er forekommet etter behandling med noradrenalin. Disse data er i vid utstrekning blitt samlet inn via spontan rapportering, og på grunn av problemene ved beregning av rapporteringshyppighet ut fra spontan rapportering, er hyppigheten av de oppførte bivirkningene ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Bivirkningene er angitt etter synkende hyppighet innenfor det enkelte organklassesystemet.

**Tabell 1:** Bivirkninger som er rapportert i forbindelse med noradrenalin via spontan rapportering

<b>Organklassesystem</b>	<b>Bivirkninger</b>
<b>Psykiatriske lidelser</b>	Angst, insomni.
<b>Nevrologiske sykdommer</b>	Forbigående hodepine, tremor, svimmelhet.
<b>Øyesykdommer</b>	Akutt glaukom.
<b>Hjertesykdommer</b>	Bradykardi <sup>1</sup> , arytmi, endret elektrokardiogram, takykardi, kardiogent sjokk, stressindusert kardiomyopati.
<b>Karsykdommer</b>	Hypertensjon, perifer iskemi <sup>2</sup> inkludert koldbrann i armer og ben, svekket plasmavolum ved langvarig bruk.
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>	Dyspné.
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>	Kvalme og oppkast.
<b>Sykdommer i nyre og urinveier</b>	Urinretensjon.
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>	Ekstravasasjon, nekrose på injeksjonsstedet.

<sup>1</sup> Bradykardi, sannsynligvis som følge av en stigning i blodtrykket.

<sup>2</sup> Iskemi, på grunn av kraftig vasokonstriksjon og vevshypoksi.

Overdoser eller konvensjonelle doser hos overfølsomme personer (f.eks. hyperthyroide pasienter) kan forårsake alvorlig hypertensjon med kraftig hodepine, fotofobi, stikkende retrosternale smerter, blekhet, feber, intens svetting og oppkast. Hypertensjon kan med tiden føre til akutt lungeødem, arytmi eller hjerrestans.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema)

## **4.9 Overdosering**

### Symptomer

Overdosering kan resultere i hodepine, alvorlig hypertensjon, refleksbradykardi, markant stigning i perifer motstand og et fall i hjerteminuttvolum. Dette kan være ledsaget av kraftig hodepine, hjerneblødning, fotofobi, retrosternale smerter, blekhet, feber, intens svetting, lungeødem og oppkast.

## Behandling

I tilfelle utilsiktet overdosering, hvilket vises kraftig stigning i blodtrykket, skal infusjonshastigheten reduseres eller legemidlet seponeres inntil pasientens tilstand stabiliseres.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: adrenerge og dopaminerge midler, ATC-kode: C01CA03

De vaskulære virkningene av noradrenalin i de doser som normalt benyttes klinisk, skyldes samtidig stimulering av alfa- og beta-adrenerge reseptorer i hjerte-/karsystemet. Bortsett fra i hjertet er dets virkning fortrinnsvis på alfareseptorene. Dette fører til en stigning i styrken (og i fravær av vagal hemming) i hastigheten av myokardial sammentrekning. Den perifere motstanden økes, og de diastoliske og systoliske trykkene stiger.

### **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

#### Absorpsjon

Etter intravenøs administrering har noradrenalin en halveringstid i plasma på ca. 1 til 2 minutter.

#### Distribusjon

Noradrenalin utskilles raskt fra plasma gjennom en kombinasjon av cellegjenopptak og metabolisme. Det passerer ikke uten videre blod-hjerne-barrieren.

#### Biotransformasjon

- Metylering med catechol-o-metyltransferase.
- Deaminering med monoaminoksidase (MAO).
- Endelige metabolitter fra begge er 4-hydroksey-3-methoksey-mandelsyre.
- Intermediære metabolitter omfatter normetanefrin og 3,4-dihydroksey-mandelsyre.

#### Eliminasjon

Metabolitter av noradrenalin utskilles i urin hovedsakelig som sulfatkonjugater og, i mindre grad, som glukuronidkonjugater. Kun små mengder av noradrenalin utskilles uendret.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Det finnes ingen prekliniske data som er relevante for forskriver, annet enn de som allerede er inkludert i andre deler av denne preparatomtalen.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpstoffer**

Natriumklorid  
Dinatriumedetat  
Saltsyre (pH-justering)  
Vann til injeksjonsvæsker

### **6.2 Uforlikeligheter**

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler, da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

### **6.3 Holdbarhet**

2 år.

Kjemisk og fysisk stabilitet er vist i 24 timer ved 30 °C i polypropylensprøyte. Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes umiddelbart. Dersom produktet ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -betingelser før bruk brukerens ansvar og overskrider normalt ikke 24 timer ved 2 til 8 °C, med mindre manipulering ble utført under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevar hetteglasset i ytteresken for å beskytte mot lys. Skal ikke fryses.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

20 ml eller 50 ml hetteglass av klart type II-glass, lukket med en gummipropp av klorobutyl og hette i aluminium.

Eske med 1 eller 10 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon <og annen håndtering>**

Kun til engangsbruk. Kast ubrukt innhold.

Dette legemidlet er allerede fortynnet og klart til bruk. Det skal brukes uten videre fortynning. Det kan administreres ved hjelp av enten en sprøytepumpe, en infusjonspumpe eller en dryppteller som nøyaktig og konsekvent kan levere minimum angitt volum ved en strengt kontrollert hastighet i henhold til doseveiledningen angitt i pkt. 4.2. Dette legemidlet er en klar og fargeløs oppløsning, så å si uten synlige partikler. Oppløsningen bør ikke brukes hvis oppløsningen er svakt gul eller rosa, eller er brun i fargen, eller hvis den inneholder partikler eller utfelling.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Laboratoire Aguetant  
1 rue Alexander Fleming  
69007 Lyon  
Frankrike

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

20-13493

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. september 2021

## **10. OPPDATERINGSDATO**

01.08.2022