

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Noradrenaline Sintetica 1 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml infuusiokonsentraattia liuosta varten sisältää 2 mg noradrenaliinitartraattia vastaten 1 mg noradrenaliiniemästä.

Yhdessä ampullissa, joka sisältää 1 ml infuusiokonsentraattia liuosta varten, on 2 mg noradrenaliinitartraattia vastaten 1 mg noradrenaliiniemästä.

Yhdessä ampullissa, joka sisältää 4 ml infuusiokonsentraattia liuosta varten, on 8 mg noradrenaliinitartraattia vastaten 4 mg noradrenaliiniemästä.

Yhdessä ampullissa, joka sisältää 5 ml infuusiokonsentraattia liuosta varten, on 10 mg noradrenaliinitartraattia vastaten 5 mg noradrenaliiniemästä.

Yhdessä ampullissa, joka sisältää 10 ml infuusiokonsentraattia liuosta varten, on 20 mg noradrenaliinitartraattia vastaten 10 mg noradrenaliiniemästä.

Suosittelun mukaan laimennettuna 1 ml sisältää 80 mikrogrammaa noradrenaliinitartraattia vastaten 40 mikrogrammaa noradrenaliiniemästä.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yhdessä ampullissa, joka sisältää 1ml infuusiokonsentraattia liuosta varten, on 0,14 mmol (eli 3,3 mg) natriumia.

Yhdessä ampullissa, joka sisältää 4 ml infuusiokonsentraattia liuosta varten, on 0,57 mmol (eli 13,2 mg) natriumia.

Yhdessä ampullissa, joka sisältää 5 ml infuusiokonsentraattia liuosta varten, on 0,72 mmol (eli 16,5 mg) natriumia.

Yhdessä ampullissa, joka sisältää 10 ml infuusiokonsentraattia liuosta varten, on 1,44 mmol (eli 33 mg) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Kirkas väritön liuos.

pH: 3,0–4,5.

Osmolariteetti: 275–305 mOsm/kg

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Käytetään hätätoimenpiteenä aikuisille verenpaineen kohottamiseen akuutin hypotension yhteydessä.

4.2 Annostus ja antotapa

Antotapa

Laskimonsisäisesti.

Annostus

Aikuiset

Infuusionopeus hoitoa aloitettaessa:

Kohdassa 6.6 annettujen ohjeiden mukaisesti laimennettuna (käyttövalmiin infuusioliuoksen pitoisuus on 40 mg/l noradrenaliinimästä (80 mg/l noradrenaliinitartraattia)) aloitusnopeus 70 kg painoiselle ihmiselle on 10 ml/h –20 ml/h (0,16–0,33 ml/min). Tämä vastaa noradrenaliinimästä 0,4 mg/h – 0,8 mg/h (noradrenaliinitartraattia 0,8 mg/h – 1,6 mg/h)- Lääkäri voi halutessaan aloittaa infuusion hitaammalla nopeudella 5 ml/h (0,08 ml/min), mikä vastaa noradrenaliinimästä 0,2 mg/h (noradrenaliinitartraattia 0,4 mg/h).

Annostitus:

Noradrenaliini-infuusion aloittamisen yhteydessä annos titrataan 0,05–0,1 mikrogrammaa/kg/min lisäyksinä (noreadrenaliinimästä) havaitun pressorivaikutuksen mukaan. Halutun normotension saavuttamiseen ja ylläpitämiseen tarvittava annos vaihtelee huomattavasti yksilöllisesti. Tavoitteena on saavuttaa normaali matalahko systolinen paine (100–120 mmHg) tai riittävä keskimääräinen valtimopaine (yli 65–80 mmHg – potilaan tilan mukaan).

Noradrenaliini-infuusioliuos			
40 mg/l (40 mikrog/ml) noradrenaliinimästä			
Potilaan paino	Annostus (mikrog/kg/min) noradrenaliinimästä	Annostus (mg/h) noradrenaliinimästä	Infuusionopeus (ml/h)
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

Lääkäri voi harkintansa mukaan käyttää myös muun vahvuisia laimennoksia. Jos käytetään muuta laimennosta kuin 40 mg/l, infuusionopeuslaskelmat on tarkistettava huolellisesti ennen hoidon aloittamista.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta:

Kokemusta munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta ei ole.

lääkkäät potilaat:

Kuten aikuisilla, mutta ks. kohta 4.4.

Pediatriset potilaat:

Noradrenaline Sintetica -valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu.

Hoidon kesto ja seuranta:

Noradrenaline Sintetica -hoitoa on jatkettava niin kauan kuin vasoaktiivinen lääkitys on tarpeen. Potilasta on seurattava huolellisesti koko hoidon ajan. Verenpainetta on seurattava huolellisesti koko hoidon ajan.

Hoidon lopettaminen:

Noradrenaline Sintetica -infuusiota on hidastettava asteittain, koska sen äkillinen keskeyttäminen saattaa aiheuttaa akuutin hypotension.

Antotapa:

Noradrenaliini-infuusio annetaan laimennettuna liuoksena laskimoon. Iskeemisen nekroosin välttämiseksi (iho, raajat) infuusiosta kanyyli on asetettava riittävän isoon laskimoon tai on käytettävä keskuslaskimokatetria.

Infuusio on annettava kontrolloidulla nopeudella joko ruiskupumppua, infuusiopumppua tai tippalaskinta käyttäen.

Katso laimennusohjeet kohdasta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Veren epänormaalin pienestä tilavuudesta (hypovolemia) johtuva hypotensio.
- Pressoriamiinien käyttö syklopropani- tai halotaanianestesian aikana on vasta-aiheista, koska siitä voi aiheutua vakavia sydämen rytmihäiriöitä, kuten kammiovärinää.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Noradrenaline Sintetica -valmistetta saa antaa vain valmisteen käyttöön perehtynyt terveydenhuollon ammattilainen.

Varoitukset

- Noradrenaliini on vasta-aiheinen hypotensiivisillä potilailla hypovolemian takia. Noradrenaliinia voidaan kuitenkin harkita lyhytaikaisena hätätoimenpiteenä sepe- ja aivovaltimoiden verensaannin varmistamiseksi, kunnes normaali veri- tai liuosinfuusio päästään aloittamaan.
- Noradrenaliinia tulee käyttää vain yhdessä sopivan veren tilavuutta korvaavan hoidon kanssa.
- Noradrenaliinia infusoitaessa verenpainetta ja infuusionopeutta on tarkkailtava säännöllisesti hypertension välttämiseksi.
- Injektiona annettavat valmisteet on aina tarkastettava silmämääräisesti eikä niitä saa käyttää, jos valmisteessa havaitaan hiukkasia tai värinmuutos.
- Eksrvasaation vaara:
Infuusiokohtaa on tarkkailtava usein esteettömän virtauksen varmistamiseksi ja ekstravasation välttämiseksi, sillä liuoksen joutuminen suonen ulkopuolelle voi aiheuttaa kudosten nekroosia. Suonen seinämän supistumisen ja lisääntyneen läpäisevyyden seurauksena noradrenaliinia saattaa päästä tiukkaan suonta ympäröiviin kudoksiin. Tästä voi aiheutua kudosten vaalenemista, joka ei johdu varsinaisesta ekstravasatiosta. Jos tällaista vaalenemista

ilmenee, on harkittava infuusiokohdan vaihtamista paikallisten vasokonstriktiovaikutusten rauhoittamiseksi.

Ekstravasaatiosta aiheutuneen iskemian hoito:

Valmisteen vuotaminen suonen ulkopuolelle tai suonen ulkopuolinen injektio voi aiheuttaa kudosten tuhoutumista lääkeaineen verisuonille aiheuttaman vasokonstriktiovaikutuksen seurauksena. Injektioalue on tällöin huuhdeltava mahdollisimman nopeasti 10–15 millilitralla fysiologista suolaliuosta, jossa on 5–10 milligrammaa fentolamiinimesyylaattia. Huuhteluun on käytettävä ohuella neulalla varustettua ruiskua paikallisinjektiona.

Käyttöön liittyvät varotoimet

On oltava varovainen ja noudatettava ehdottomasti käyttöaihetta, jos kyseessä on:

- Sydämen vasemman kammion merkittävä toimintahäiriö akuutin hypotension yhteydessä. Tukihoito on aloitettava heti diagnostisen arvioinnin yhteydessä. Noradrenaliinia tulee käyttää vain potilaille, joilla on kardiogeeninen shokki ja vaikeahoitoinen hypotensio, erityisesti jos systeemiverenkierron vastus on kohonnut.
- Erityistä varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on tromboosi sepelvaltimossa, suoliliepeessä tai ääreisverisuonessa, koska noradrenaliini saattaa pahentaa iskemiaa ja laajentaa infarktialuetta. Hypotensiivisten potilaiden hoidossa on noudatettava samaa varovaisuutta myös sydäninfarktin jälkeen, samoin kuin silloin, jos potilas sairastaa Prinzmetal-anginaa.
- Jos hoidon aikana ilmenee sydämen rytmihäiriöitä, annostusta on pienennettävä.
- Varovaisuutta suositellaan noudattamaan potilailla, joilla on kilpirauhasen liikatoiminta tai diabetes.
- Lääkkäät potilaat saattavat olla erityisen herkkiä noradrenalinin vaikutuksille.

Noradrenaliinin perfuusion yhteydessä verenpainetta ja sydämen sykettä on seurattava jatkuvasti. Voimakkaiden vasopressoreiden pitkäkestoinen anto saattaa aiheuttaa plasman volyymivajetta, mikä on jatkuvasti korjattava asianmukaisella neste- ja elektrolyyttikorvaushoidolla. Jos plasmatilavuutta ei korjata, hypotensio voi palata infuusion lopettamisen jälkeen tai verenpaineen ylläpitämisen vaarana on vaikea perifeerinen tai viskeraalinen vasokonstriktio (esim. alentunut munuaisperfuusio) sekä verenvirtauksen ja kudospesuun väheneminen, mistä seuraa kudoshypoksia ja maitohappoasidoosi sekä mahdollisia iskeemisiä vaurioita.

Vasopressorivaikutus (joka johtuu adrenergisestä vaikutuksesta suonissa) voi vähentyä, jos samaan aikaan annetaan alfasalpaajaa. Beetasalpaajan antaminen puolestaan voi vähentää valmisteen stimuloivaa vaikutusta sydämeen ja lisätä hypertensiivistä vaikutusta (vähentämällä valtimoiden laajenemista). Tämä johtuu beeta-1-adrenergisestä stimulaatiosta.

Jos on välttämätöntä antaa samanaikaisesti noradrenaliinia ja täysverta tai plasmaa, jälkimmäinen on annettava erillisenä infuusiona.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) 1 ml, 4 ml ja 5 ml ampullia kohti, eli valmiste on käytännössä natriumvapaa.

Tämä lääkevalmiste sisältää 33 mg natriumia 10 ml ampullia kohti, mikä vastaa 1,7 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhdistelmät, joita ei suositella

- Höyrystyvät halogenoidut anesteetit: vakava kammioarytmia (lisääntynyt sydämen ärtyvyys).

- Imipramiinia sisältävät masennuslääkkeet: kohtauksittainen hypertensio, johon liittyy rytmihäiriöiden mahdollisuus (sympatomimeettien pääsy sympaattisiin hermosäikeisiin estyy).
- Serotonergiset ja adrenergiset masennuslääkkeet: kohtauksittainen hypertensio, johon liittyy rytmihäiriöiden mahdollisuus (sympatomimeettien pääsy sympaattisiin hermosäikeisiin estyy).

Varovaisuutta edellyttävät yhdistelmät:

- Epäselektiiviset MAO-estäjät: sympatomimeettien pressorivaikutuksen voimistuminen. Vaikutus on voimakkuudeltaan yleensä kohtalainen. Käyttö edellyttää lääkärin tarkkaa valvontaa.
- Selektiiviset MAO-A-estäjät: ei-selektiivisistä MAO-estäjistä ekstrapoloituna pressorivaikutuksen voimistumisen vaara. Käyttö edellyttää lääkärin tarkkaa valvontaa.
- Linetsolidi: ei-selektiivisistä MAO-estäjistä ekstrapoloituna pressorivaikutuksen voimistumisen vaara. Käyttö edellyttää lääkärin tarkkaa valvontaa.

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä noradrenaliinia beetasalpaajien kanssa, koska se voi aiheuttaa vakavan hypertension.

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä noradrenaliinia seuraavien lääkeaineiden kanssa, koska ne saattavat voimistaa vaikutusta sydämeen: kilpirauhashormonit, sydänglykosidit, rytmihäiriölääkkeet. Torajyväalkaloidit ja oksitosiini voivat voimistaa vasopressori- ja vasokonstriktiivista vaikutusta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Noradrenaline Sintetica saattaa heikentää istukan perfuusiota ja aiheuttaa sikiölle bradykardiaa. Se saattaa myös aiheuttaa raskauden aikana kohdun supistumisen ja aiheuttaa sikiölle asfyksiaa raskauden loppuvaiheen aikana. Näitä sikiölle mahdollisesti aiheutuvia riskejä on siksi punnittava äidin mahdollisesti saamiin hyötyihin nähden.

Imetys

Tietoja Noradrenaline Sintetica -valmisteen käytöstä imetyksen aikana ei ole.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei mainittu.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten yleisyyttä ei voida arvioida käytettävissä olevien tietojen perusteella.

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus
Psyykkiset häiriöt	Ahdistuneisuus, unettomuus, sekavuus, heikotus, psykoottinen tila
Hermosto	Päänsärky, vapina
Silmät	Akuutti glaukooma (hyvin yleinen potilailla, joilla on ahdaskulmaisuuuden aiheuttama rakenteellinen alttius).
Sydän	Takykardia, bradykardia (todennäköisesti reflektorisen verenpaineen nousun seurauksena), rytmihäiriöt, sydämentykytys, sydämeen kohdistuvasta beeta-adrenergisesta vaikutuksesta (inotrooppinen ja kronotrooppinen) johtuva sydänlihaksen supistumiskyvyn kasvu, akuutti sydämen vajaatoiminta, stressikardiomyopatia.
Verisuonisto	Kohonnut valtimopaine ja kudoshypoksia, voimakkaasta vasokonstriktiovaikutuksesta aiheutuva iskeeminen vaurio voi aiheuttaa raajojen ja kasvojen kylmyyttä ja kalpeutta.
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengitysvaje tai hengitysvaikeus, hengenahdistus
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi, oksentelu.

Munuaiset ja virtsatiet	Virtsaumpi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Pistoskohdan mahdollinen ärsytys ja nekroosi.

Vasopressorin jatkuva antaminen verenpaineen ylläpitämiseksi ilman veren tilavuutta korvaavaa hoitoa saattaa aiheuttaa seuraavia oireita:

- vakava perifeerinen ja viskeraalinen vasokonstriktio
- munuaisten verenvirtauksen heikkeneminen
- virtsanerityksen heikkeneminen
- hypoksia
- seerumin laktaattipitoisuuden kohoaminen.

Seuraavia vaikutuksia voi esiintyä useammin yliherkkyyden tai yliannostuksen yhteydessä: hypertensio, valonarkuus, rintalastantakainen kipu, nielun kipu, kalpeus, voimakas hikoilu ja oksentelu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostus voi aiheuttaa vaikeaa hypertensiota, reflektorista bradykardiaa, huomattavaa ääreisvastuksen lisääntymistä ja sydämen minuuttitilavuuden pienenemistä. Näihin oireisiin saattaa liittyä voimakasta päänsärkyä, valonarkuutta, rintalastantakaista kipua, kalpeutta, voimakasta hikoilua ja oksentelua. Yliannostustapauksessa hoito on keskeytettävä ja ryhdyttävä tarvittaviin korjaaviin hoitotoimiin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Adrenergiset ja dopaminergiset lääkeaineet, ATC-koodi: C01CA03

Vaikutusmekanismi

Tavanomaisilla kliinisesti käytetyillä annoksilla saavutettava vaikutus verisuoniin on seurausta samanaikaisesta alfa- ja beeta-adrenergisten reseptorien stimulaatiosta sydämessä ja verisuonistossa. Sydäntä lukuun ottamatta vaikutus kohdistuu lähinnä alfareseptoreihin.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Tällöin sydänlihaksen supistusvoima kasvaa (ja kun vagaalinen estovaikutus jää pois, myös sydämen syke kiihtyy). Ääreisvastus kasvaa ja diastolinen sekä systolinen verenpaine kohoavat.

Kliininen teho ja turvallisuus

Verenpaineen nousu saattaa aiheuttaa reflektorisesti sydämen syketaajuuden hidastumisen. Verisuonten supistuminen saattaa vähentää verenvirtausta munuaisissa, maksassa, ihossa ja sileissä lihaksissa. Verisuonten paikallinen supistuminen saattaa aiheuttaa hemostaasin ja/tai nekroosin. Vaikutus verenpaineeseen häviää 1–2 minuutin kuluttua infuusion päättymisen jälkeen.

5.2 Farmakokineetiikka

Noradrenaliinilla on kaksi stereoisomeeria. 1 mg/ml infuusiokonsentraatissa liuosta varten on biologisesti aktiivista L-isomeeria.

Imeytyminen:

- Ihonalainen: heikko
- Oraalinen: suun kautta annettu noradrenaliini inaktivoituu nopeasti maha-suolikanavassa.
- Laskimoon annetun noradrenaliinin puoliintumisaika plasmassa on noin 1–2 minuuttia.

Jakautuminen:

- Noradrenaliini poistuu plasmasta nopeasti soluunoton ja aineenvaihdunnan kautta. Se ei läpäise helposti veri-aivoestettä.

Biotransformaatio:

- Katekolioksimetyylitransferaasin aikaansaama metylaatio
- Monoamiinioksydaasin (MAO) aikaansaama deaminaatio
- Molempien lopullinen aineenvaihduntatuote on 4-hydroksi-3-metoksimantelihappo
- Metabolian välituotteita ovat normetanefriini ja 3,4-dihydroksimantelihappo.

Eliminaatio:

Noradrenaliini eliminoituu pääasiassa metaboliittien glukuronidi- tai sulfaattikonjugaatteina virtsaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Suurin osa sympatomimeettien haittavaikutuksista johtuu eri adrenergisten reseptorien kautta tapahtuvasta sympaattisen hermoston voimakkaasta stimulaatiosta.

Noradrenaliini saattaa heikentää istukan perfuusiota ja aiheuttaa sikiölle bradykardiaa. Se saattaa myös aiheuttaa kohdun supistumisen ja aiheuttaa sikiölle asfyksiaa raskauden loppuvaiheen aikana.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Noradrenaline Sintetica -valmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

Noradrenaliinitartraattia sisältävien infuusioliuosten on raportoitu olevan yhteensopimattomia seuraavien aineiden kanssa: alkaliset ja hapettavat aineet, barbituraatit, kloorifeniramiini, klooritiatsidi, nitrofurantoiini, novobiosiini, fenytoiini, natriumbikarbonaatti, natriumjodidi, streptomysiini.

Yhteensopivuus infuusiopussien kanssa, ks. kohta 6.6.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

Laimentamisen jälkeen:

Liuksen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden käytön aikana on osoitettu olevan 24 tuntia 25 °C:ssa säilytettynä, kun se on laimennettu vahvuuteen 4 mg/l ja 40 mg/l noradrenaliinimästä 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella tai 5 % glukoosiliuoksella tai 9 mg/ml natriumkloridi- + 5 % glukoosiliuoksella. Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulisi kuitenkin käyttää heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, antoa edeltävä säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi tavallisesti ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Noradrenaline Sintetica 1 mg/1 ml

Kirkkaasta värittömästä tyyppin I lasista valmistetut 2 millilitran ampullit, joissa yksipisteinen katkaisukohta.

10 ampullin laatikko, jossa jokainen ampulli sisältää 1 ml infuusiokonsentraattia liuosta varten

Noradrenaline Sintetica 4 mg/4 ml

Kirkkaasta värittömästä tyyppin I lasista valmistetut 5 millilitran ampullit, joissa yksipisteinen katkaisukohta.

10 ampullin laatikko, jossa jokainen ampulli sisältää 4 ml infuusiokonsentraattia liuosta varten

Noradrenaline Sintetica 5 mg/5 ml

Kirkkaasta värittömästä tyyppin I lasista valmistetut 5 millilitran ampullit, joissa yksipisteinen katkaisukohta.

10 ampullin laatikko, jossa jokainen ampulli sisältää 5 ml infuusiokonsentraattia liuosta varten

Noradrenaline Sintetica 10 mg/10 ml

Kirkkaasta värittömästä tyyppin I lasista valmistetut 10 millilitran ampullit, joissa yksipisteinen katkaisukohta.

10 ampullin laatikko, jossa jokainen ampulli sisältää 10 ml infuusiokonsentraattia liuosta varten

Kaikkia pakkauskoostia ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Laimennusohjeet:

Laimennetaan ennen käyttöä johonkin seuraavista: 5 % glukoosiliuos tai 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuos tai 9 mg/ml natriumkloridi- + 5 % glukoosiliuos.

Lisää joko 2 ml konsentraattia 48 ml:aan 5-prosenttista glukoosiliuosta (tai 9 mg/ml natriumkloridiliuosta tai 9 mg/ml natriumkloridi- + 5 % glukoosiliuosta) ruiskupumpulla antamista varten tai lisää 20 ml konsentraattia 480 ml:aan 5-prosenttista glukoosiliuosta (tai 9 mg/ml natriumkloridiliuosta tai 9 mg/ml natriumkloridi- + 5 % glukoosiliuosta) tippalaskimella antamista varten. Kummassakin tapauksessa infuusioliuoksen lopullinen pitoisuus on 40 mg/l noradrenaliinimästä (mikä vastaa 80 mg/l noradrenaliinitartraattia). Voidaan käyttää myös muuta laimennosta kuin 40 mg/l noradrenaliinimästä (ks. kohta 4.2). Jos käytetään muuta laimennosta kuin 40 mg/l noradrenaliinimästä, infuusionopeuslaskelmat on tarkistettava huolellisesti ennen hoidon aloittamista.

Valmiste on yhteensopiva PVC:tä sisältävien infuusiopussien kanssa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sintetica GmbH
Albersloher Weg 11
48155 Münster
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

35803

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23/09/2019
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 17/03/2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.06.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Noradrenaline Sintetica 1 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 2 mg noradrenalintartrat motsvarande 1 mg noradrenalinbas.

En ampull med 1 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 2 mg noradrenalintartrat motsvarande 1 mg noradrenalinbas.

En ampull med 4 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 8 mg noradrenalintartrat motsvarande 4 mg noradrenalinbas.

En ampull med 5 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 10 mg noradrenalintartrat motsvarande 5 mg noradrenalinbas.

En ampull med 10 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 20 mg noradrenalintartrat motsvarande 10 mg noradrenalinbas.

När läkemedlet har späts enligt instruktionerna innehåller varje ml 80 mikrogram noradrenalintartrat motsvarande 40 mikrogram noradrenalinbas.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

En ampull med 1 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 0,14 mmol (eller 3,3 mg) natrium.

En ampull med 4 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 0,57 mmol (eller 13,2 mg) natrium.

En ampull med 5 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 0,72 mmol (eller 16,5 mg) natrium.

En ampull med 10 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 1,44 mmol (eller 33 mg) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Klar, färglös lösning.

pH-värde 3,0-4,5.

Osmolaritet: 275-305 mOsm/kg

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Indicerat för användning hos vuxna som akutåtgärd för normalisering av blodtrycket vid akut hypotension.

4.3 Dosering och administreringsätt

Administreringsväg:

För intravenös användning.

Dosering:

Vuxna

Initial infusionshastighet:

När lösningen är spädd enligt rekommendationerna i avsnitt 6.6 (koncentrationen är 40 mg/l noradrenalinbas (80 mg/l noradrenalinbas)) ska den initiala infusionshastigheten hos en patient som väger 70 kg vara mellan 10 ml/timme och 20 ml/timme (0,16 till 0,33 ml/min). Det motsvarar 0,4 mg/timme till 0,8 mg/timme noradrenalinbas (0,8 mg/timme till 1,6 mg/timme noradrenalinbas). Vissa läkare kan föredra att börja med en lägre infusionshastighet, 5 ml/timme (0,08 ml/min), vilket motsvarar 0,2 mg/timme noradrenalinbas (0,4 mg/timme noradrenalinbas).

Titring av dosen:

När infusionen av noradrenalin har upprättats bör dosen titreras i steg om 0,05-0,1 µg/kg/min av noradrenalinbas utifrån den observerade effekten på blodtrycket. Det föreligger stor individuell variation vad gäller vilken dos som behövs för att uppnå och bibehålla önskat blodtryck. Målet bör vara att åstadkomma ett lågt normalt systoliskt blodtryck (100-120 mm Hg) eller att uppnå ett lämpligt medelvärde av arteriellt blodtryck (högre än 65-80 mm Hg – beroende på patientens tillstånd).

Noradrenaline Sintetica infusionsvätska, lösning			
40 mg/l (40 µg/ml) noradrenalinbas			
Patientens vikt	Dosering (µg/kg/min) noradrenalinbas	Dosering (mg/timme) noradrenalinbas	Infusionshastighet (ml/timme)
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

Vissa läkare kan föredra att späda till andra koncentrationer. Om andra spädningar än 40 mg/liter används, kontrollera noggrant uträkningarna för infusionshastigheten innan behandlingen påbörjas.

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion:

Det finns ingen erfarenhet av behandling av patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion.

Äldre:

Behandling som för vuxna, men se avsnitt 4.4.

Pediatrisk population:

Säkerhet och effekt av Noradrenaline Sintetica hos barn och ungdomar har inte fastställts.

Behandlingslängd och övervakning:

Behandlingen med Noradrenaline Sintetica ska fortsätta så länge patienten behöver en vasoaktiv läkemedelsbehandling. Patienten bör övervakas noggrant under hela behandlingen. Blodtrycket bör övervakas noggrant under hela behandlingen.

Utsättande av behandling:

Infusionen med Noradrenaline Sintetica bör successivt trappas ned då abrupt utsättande kan leda till akut hypotension.

Administreringsätt:

Noradrenaline Sintetica infusionsvätska, lösning administreras som utspädd lösning intravenöst. För att undvika ischemisk nekros (hud, extremiteter) ska infusionen ges via en kanyl i en tillräckligt stor ven, eller via CVK.

Infusionshastigheten ska kontrolleras med hjälp av en sprutpump, infusionspump eller en droppräknare.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Hypotension på grund av liten blodvolym (hypovolemi).
- Användning av pressoraminer samtidigt som anestetika med cyklopropan och halotan är kontraindicerat eftersom det kan orsaka allvarliga hjärtrytmrubbningar, till exempel kammarflimmer.

4.4 Varningar och försiktighet

Noradrenaline Sintetica ska endast administreras av hälso- och sjukvårdspersonal som känner till dess användningsområde väl.

Varningar

- Noradrenalin är kontraindicerat hos patienter med hypotension orsakat av hypovolemi. Det kan dock övervägas som kortvarig akut åtgärd för att upprätthålla blodflödet till hjärt- och hjärnartärer tills blod- eller vätskeinfusion kan påbörjas.
- Noradrenalin ska endast användas i kombination med en lämplig blodvolymsersättare.
- Vid infusion av noradrenalin ska blodtrycket och flödet kontrolleras regelbundet för att undvika hypertension.
- Produkter som injiceras ska alltid inspekteras visuellt och får inte användas om partiklar eller färgförändringar upptäcks.
- Extravasationsrisk:
Infusionsstället bör kontrolleras ofta för att säkerställa att flödet är fritt. Försiktighet ska iakttas för att undvika extravasation som kan orsaka nekros i vävnaderna kring venen där administreringen sker. På grund av vasokonstriktionen av venväggen med ökad genomtränglighet kan det förekomma läckage av noradrenalin till omgivande vävnad runt venen där infusionen sker, vilket kan leda till bleknande vävnader som inte beror på uppenbar extravasation. Om sådan blekning uppstår bör byte av infusionsställe övervägas, för att effekterna av lokal vasokonstriktion ska avta.

Behandling av ischemi orsakad av extravasation:

Extravaskulärt läckage av produkten eller administrering utanför venen kan leda till vävnadsförstörelse på grund av läkemedlets kärlsammmandragande effekt. Om det inträffar

måste administreringsområdet omedelbart spolras med 10 till 15 ml fysiologisk saltlösning innehållande 5 till 10 mg fentolaminmesilat. För detta syfte är det nödvändigt att använda en spruta med tunn nål och injicera lokalt.

Försiktighet

Särskild försiktighet bör iaktas hos patienter med:

- allvarlig vänsterkammardysfunktion förknippad med akut hypotension. Stödbehandling ska sättas in tillsammans med diagnostisk evaluering. Noradrenalin ska vara förbehållet patienter med kardiogen chock och refraktär hypotension, speciellt de som inte har förhöjt systemiskt kärlmotstånd.
- Extra försiktighet ska iaktas hos patienter med koronar, mesenterial eller perifer vaskulär trombos, eftersom noradrenalin kan förvärra ischemi och utöka infarktområdet. Liknande försiktighet bör iaktas hos patienter med hypotension efter hjärtinfarkt och hos patienter med Prinzmetals angina.
- Om hjärtrytmrubbningar uppstår under behandlingen måste dosen minskas.
- Försiktighet bör iaktas hos patienter med hypertyreos eller diabetes.
- Äldre patienter kan vara särskilt känsliga för effekterna av noradrenalin.

Vid perfusion av noradrenalin måste blodtryck och hjärtfrekvens övervakas kontinuerligt.

Förlängd administrering av någon potent vasopressor kan resultera i plasmavolymsbrist, vilket bör korrigeras kontinuerligt med tillskott av vätska och elektrolyter. Om plasmavolymen inte korrigeras kan hypotension åter uppträda när infusionen avslutas, eller så kan blodtrycket bibehållas med risk för svår perifer och visceral vasokonstriktion (t.ex. minskad renal perfusion) med minskning av blodflöde och vävnadsperfusion med efterföljande hypoxi och mjölksyraacidosis och eventuell ischemisk skada. Den kärlsammandragande effekten (orsakad av den adrenerga aktiviteten i kärlen) kan reduceras med hjälp av samtidig administrering av alfa-blockerare, medan administrering av beta-blockerare kan ge en minskning av läkemedlets stimulerande effekt på hjärtat och öka den blodtryckshöjande effekten (genom reduktion av artärutvidgningen) på grund av beta-1-adrenerg stimulering. Om det blir nödvändigt att administrera noradrenalin samtidigt som helblod eller plasma måste de senare administreras i ett separat dropp.

Det här läkemedlet innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 1 ml-, 4 ml- och 5 ml-ampull, vilket i praktiken innebär "natriumfritt".

Det här läkemedlet innehåller 33 mg natrium per 10 ml-ampull, vilket motsvarar 1,7% av det dagliga intaget på 2 g natrium för en vuxen person, enligt WHO:s rekommendationer.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Olämpliga kombinationer

- Halogenerad flyktig anestetika: allvarlig ventrikulär arytm (ökning av hjärtats retbarhet).
- Antidepressiva medel med imipramin: paroxysmal hypertension vilket kan leda till arytm (inhibering av upptag av sympatomimetika i sympatiska fibrer).
- Adrenerga-serotonerga antidepressiva medel: paroxysmal hypertension vilket kan leda till arytm (inhibering av upptag av sympatomimetika i sympatiska fibrer).

Kombinationer som kräver försiktighet

- Icke-selektiva MAO-hämmare: ökar pressoreffekten hos sympatomimetika, vanligen måttligt. Ska endast användas under noggrann medicinsk kontroll.

- Selektiva MAO-A-hämmare: risk för ökad pressoeffekt genom extrapolering från icke-selektiva MAO-hämmare. Ska endast användas under noggrann medicinsk kontroll.
- Linezolid: risk för ökad pressoeffekt genom extrapolering från icke-selektiva MAO-hämmare. Ska endast användas under noggrann medicinsk kontroll.

Försiktighet ska iakttas när noradrenalin används tillsammans med beta-blockerare eftersom det kan leda till svår hypertension.

Försiktighet ska iakttas när noradrenalin används tillsammans med sköldkörtelhormoner, hjärtglykosider eller antiarytmika, eftersom detta kan ge förstärkt effekt på hjärtat. Ergotalkaloider och oxytocin kan förstärka den kärlsammandragande effekten.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Noradrenaline Sintetica kan påverka placentaperfusion och inducera bradykardi hos fostret. Det kan också utöva en kontraktil effekt på livmodern hos en gravid kvinna vilket kan leda till fosterasfyxi sent i graviditeten. Dessa potentiella risker för fostret bör därför vägas mot möjliga fördelar för kvinnan.

Amning

Det finns ingen tillgänglig information om användning av Noradrenaline Sintetica under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.9 Biverkningar

Förekomsten av dessa biverkningar kan inte beräknas utifrån tillgängliga data.

Klassificering av organsystem	Biverkningar
Psykiska störningar	Ångest, sömnlöshet, förvirring, svaghet, psykotiskt tillstånd.
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, darrningar
Ögon	Akut glaukom (mycket vanligt hos patienter som är anatomiskt predisponerade för trång/sluten iridokorneal vinkel)
Hjärtat	Takykardi, bradykardi (troligen reflektoriskt orsakat av att blodtrycket stiger), arytmier, hjärtklappning, ökad hjärtmuskelsammandragning på grund av den beta-adrenerga effekten på hjärtat (inotrop och kronotrop), akut otillräcklig hjärtfunktion, stresskardiomyopati.
Blodkärl	Arteriell hypertension och vävnadshypoxi, ischemisk skada på grund av potent kärlsammandragande verkan kan resultera i kalla och bleka extremiteter och ansikte.
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Andningsinsufficiens eller andningssvårighet, dyspné
Magtarmkanalen	Illamående, kräkningar.
Njurar och urinvägar	Urinretention.
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Risk för irritation och nekros vid injektionsområdet.

Kontinuerlig administration av kärlsammandragande medel för att bibehålla blodtryck utan samtidig administration av blodvolymersättning kan ge följande symtom:

- allvarlig perifer eller visceral vasokonstriktion
- minskat blodflöde till njurarna
- minskad urinproduktion

- hypoxi
- förhöjt serumlaktat

Vid överkänslighet eller överdosering kan frekvensen av följande biverkningar öka: hypertension, fotofobi, retrosternal smärta, smärta i svalget, blekhet, intensiv svettning och kräkning.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Överdoser kan resultera i allvarlig hypertoni, reflektorisk bradykardi, kraftig ökning av det perifera motståndet samt minskad hjärtminutvolym. Detta kan åtföljas av kraftig huvudvärk, fotofobi, retrosternal smärta, blekhet, intensiv svettning och kräkning. I händelse av överdosering ska behandlingen sättas ut och lämplig korrigerande behandling påbörjas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Adrenerga och dopaminerga medel, ATC-kod: C01CA03

Verkningsmekanism

Den vaskulära effekten av de doser som normalt används kliniskt är resultatet av samtidig stimulering av alfa- och beta-adrenerga receptorer i hjärtat och kärlsystemet. Förutom i hjärtat sker denna verkan främst på alfa-receptorer.

Farmakodynamisk effekt

Detta leder till ökad kraft (samt, vid avsaknad av vagala hämningar, ökad frekvens) i hjärtmuskelkontraktionen. Perifert motstånd ökar och diastoliskt och systoliskt tryck höjs.

Klinisk effekt och säkerhet

Det ökade blodtrycket kan medföra en reflexsänkning av hjärtfrekvensen. Vasokonstriktion kan medföra minskat blodflöde i njurar, lever, hud och glatt muskulatur. Lokal vasokonstriktion kan orsaka hemostas och/eller nekros.

Effekten på blodtrycket upphör 1-2 minuter efter avslutad infusion.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Det finns två stereoisomerer av noradrenalin. Noradrenalin Sintetica 1 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller den biologiskt aktiva L-isomeren.

Absorption:

- Subkutant: låg
- Oralt: noradrenalin inaktiveras snabbt i mag-tarmsystemet efter oral administrering
- Efter intravenös administrering har noradrenalin en plasmatiske halveringstid på 1 till 2 minuter.

Distribution:

- Noradrenalin försvinner snabbt ur plasman genom en kombination av cellåterupptagning och metabolism. Det passerar inte lätt genom blod-hjärnbarriären.

Metabolism:

- Metylering genom katekol-O-metyltransferas
- Deaminering genom monoaminoxidas (MAO)
- Slutmetaboliter från båda är 4-hydroxi-3-metoximande lsyra
- Intermediära metaboliter är till exempel normetanefrin och 3,4-dihydroximande lsyra.

Eliminering:

Noradrenalin elimineras främst som glukuronid eller sulfatkonjugat av metaboliterna i urinen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

De flesta biverkningar som kan hänföras till sympatomimetika härrör från den kraftiga stimuleringen av det sympatiska nervsystemet genom de olika adrenerga receptorerna.

Noradrenalin kan påverka placentaperfusion och inducera bradykardi hos fostret. Det kan också utöva en kontraktileffekt på livmodern vilket kan leda till fosterasfyxi sent i graviditeten.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Noradrenaline Sintetica får inte blandas med andra läkemedel förutom de som anges i avsnitt 6.6. Infusionslösningar som innehåller noradrenalintratt har rapporterats vara inkompatibla med följande ämnen: alkalier och oxidationsmedel, barbiturater, klorfeniramin, klortiazid, nitrofurantoin, novobiocin, fenytoin, natriumbikarbonat, natriumjodid, streptomycin. För kompatibilitet med infusionspåsar se avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Efter spädning:

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats för 24 timmar i 25 °C efter spädning till 4 mg/liter och 40 mg/liter noradrenalin i 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning, eller 5 % glukoslösning, eller natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) med 5 % glukos. Av mikrobiologiska skäl bör dock produkten användas omedelbart. Om användningen inte sker omedelbart ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsbetingelser efter öppnande. Normalt ska förvaringstiden inte vara längre än 24 timmar vid 2-8 °C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Noradrenaline Sintetica 1 ml/1 mg

Typ I-glasampull, 2 ml, i klart, färglöst glas med OPC ("one point cut").
Kartong med 10 ampuller x 1 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Noradrenaline Sintetica 4 ml/4 mg

Typ I-glasampull, 5 ml, i klart, färglöst glas med OPC ("one point cut").
Kartong med 10 ampuller x 4 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Noradrenaline Sintetica 5 ml/5 mg

Typ I-glasampull, 5 ml, i klart, färglöst glas med OPC ("one point cut").
Kartong med 10 ampuller x 5 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Noradrenaline Sintetica 10 ml/10 mg

Typ I-glasampull, 10 ml, i klart, färglöst glas med OPC ("one point cut").
Kartong med 10 ampuller x 10 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Spädningsinstruktioner:

Spädes före användning med 5 % glukoslösning, eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning, eller 9 mg/ml natriumkloridlösning med 5 % glukos.

Tillsätt antingen 2 ml koncentrat till 48 ml 5 % glukoslösning (eller 9 mg/ml natriumkloridlösning, eller 9 mg/ml natriumkloridlösning med 5 % glukos) för administrering med sprutpump, eller tillsätt 20 ml koncentrat till 480 ml 5 % glukoslösning (eller 9 mg/ml natriumkloridlösning, eller 9 mg/ml natriumkloridlösning med 5 % glukos) för administrering med droppräknare. I båda fallen är den slutliga koncentrationen av infusionsvätskan 40 mg/liter noradrenalinbas (vilket motsvarar 80 mg/liter noradrenalin tartrat). Andra spädningsar än 40 mg/liter noradrenalinbas kan också användas (se avsnitt 4.2). Om andra spädningsar än 40 mg/liter noradrenalinbas används, kontrollera noggrant uträkningarna för infusionshastigheten innan behandlingen påbörjas.

Produkten är kompatibel med PVC-infusionspåsar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sintetica GmbH
Albersloher Weg 11
48155 Münster
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

35803

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2019-09-23

Datum för den senaste förnyelsen: 2021-03-17

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

21.06.2022