

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sinora 0,1 mg/ml oplossing voor infusie.

Sinora 0,2 mg/ml oplossing voor infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Sinora 0,1 mg/ml

Iedere ml oplossing voor infusie bevat 0,2 mg noradrenalinetartraat, overeenkomend met 0,1 mg noradrenalinebase. Iedere injectieflacon van 50 ml bevat 10 mg noradrenalinetartraat, overeenkomend met 5 mg noradrenalinebase.

Sinora 0,2 mg/ml

Iedere ml oplossing voor infusie bevat 0,4 mg noradrenalinetartraat, overeenkomend met 0,2 mg noradrenalinebase. Iedere injectieflacon van 50 ml bevat 20 mg noradrenalinetartraat, overeenkomend met 10 mg noradrenalinebase.

Hulpstof met bekend effect:

Iedere ml oplossing voor infusie bevat 0,14 mmol (ofwel 3,3 mg) natrium.

Iedere injectieflacon van 50 ml bevat 7,19 mmol (ofwel 165,3 mg) natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie.

Heldere, kleurloze oplossing.

pH = 3,0–4,5.

Osmolariteit: 250–350 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Geïndiceerd bij volwassenen voor gebruik als noodmaatregel bij het herstellen van de bloeddruk in gevallen van acute hypotensie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Wijze van toediening:

Voor intraveneus gebruik.

Dosering:

Volwassenen

Initiële dosis:

De initiële dosis, bij een lichaamsgewicht van 70 kg, moet liggen tussen 0,4 mg/uur tot 0,8 mg/uur noradrenalinebase (0,8 mg/uur tot 1,6 mg/uur noradrenalinetartraat). Sommige artsen willen wellicht starten met een lagere dosis van 0,2 mg/uur noradrenalinebase (0,4 mg/uur noradrenalinetartraat).

Dosistitratie:

Wanneer een infusie met noradrenaline is ingesteld, moet de dosis worden getitreerd in stappen van 0,05–0,1 µg/kg/min noradrenalinebase, op basis van het waargenomen pressoreffect. Er is een grote individuele variatie in de dosis die vereist is om normotensie te bereiken en te handhaven. Het beoogde doel zou moeten zijn om een laag-normale systolische bloeddruk (100–120 mm Hg) in te stellen of om een adequate gemiddelde arteriële bloeddruk te bereiken (hoger dan 65–80 mm Hg – afhankelijk van de toestand van de patiënt).

Noradrenaline 0,1 mg/ml oplossing voor infusie			
Injectieflacon van 50 ml met 5 mg noradrenalinebase			
Gewicht van de patiënt	Dosering (µg/kg/min) noradrenalinebase	Dosering (mg/uur) noradrenalinebase	Infusiesnelheid (ml/uur)
50 kg	0,05	0,15	1,5
	0,1	0,3	3
	0,25	0,75	7,5
	0,5	1,5	15
	1	3	30
60 kg	0,05	0,18	1,8
	0,1	0,36	3,6
	0,25	0,9	9
	0,5	1,8	18
	1	3,6	36
70 kg	0,05	0,21	2,1
	0,1	0,42	4,2
	0,25	1,05	10,5
	0,5	2,1	21
	1	4,2	42
80 kg	0,05	0,24	2,4
	0,1	0,48	4,8
	0,25	1,2	12
	0,5	2,4	24
	1	4,8	48
90 kg	0,05	0,27	2,7
	0,1	0,54	5,4
	0,25	1,35	13,5
	0,5	2,7	27
	1	5,4	54

Noradrenaline 0,2 mg/ml oplossing voor infusie			
Injectieflacon van 50 ml met 10 mg noradrenalinebase			
Gewicht van de patiënt	Dosering (µg/kg/min) noradrenalinebase	Dosering (mg/uur) noradrenalinebase	Infusiesnelheid (ml/uur)
50 kg	0,05	0,15	0,75
	0,1	0,3	1,5
	0,25	0,75	3,75
	0,5	1,5	7,5
	1	3	15
60 kg	0,05	0,18	0,9
	0,1	0,36	1,8
	0,25	0,9	4,5
	0,5	1,8	9
	1	3,6	18
70 kg	0,05	0,21	1,05
	0,1	0,42	2,1
	0,25	1,05	5,25
	0,5	2,1	10,5
	1	4,2	21
80 kg	0,05	0,24	1,2
	0,1	0,48	2,4
	0,25	1,2	6
	0,5	2,4	12
	1	4,8	24
90 kg	0,05	0,27	1,35
	0,1	0,54	2,7
	0,25	1,35	6,75
	0,5	2,7	13,5
	1	5,4	27

Patiënten met een nier- of leverinsufficiëntie:

Er is geen ervaring met de behandeling bij patiënten met een nier- of leverinsufficiëntie.

Oudere patiënten:

Net als bij volwassenen, maar zie rubriek 4.4.

Pediatrische patiënten:

De veiligheid en werkzaamheid van Sinora bij kinderen en adolescenten zijn niet vastgesteld.

Behandelingsduur en monitoring:

Sinora moet worden voortgezet zolang de ondersteuning met een vasoactief geneesmiddel geïndiceerd is. De patiënt moet nauwlettend worden gemonitord gedurende de gehele duur van de behandeling. De bloeddruk moet nauwlettend worden gemonitord gedurende de gehele duur van de behandeling.

Stopzetten van de behandeling:

De infusie van Sinora moet geleidelijk worden afgebouwd, aangezien abrupte stopzetting tot acute hypotensie kan leiden.

Wijze van toediening:

Noradrenaline oplossing voor infusie wordt intraveneus geïnfundeed. Om ischemische necrose (huid, extremiteiten) te voorkomen, moet gebruik worden gemaakt van een canule geplaatst in een voldoende grote ader of er moet een centrale veneuze toegang gemaakt worden voor de infusie.

Het infuus moet met een gecontroleerde snelheid worden toegediend met behulp van een spuitpomp, een infusiepomp of een druppelteller.

De oplossing voor infusie mag niet worden verdund vóór gebruik: het middel wordt gebruiksklaar geleverd.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Hypotensie vanwege een tekort aan bloedvolume (hypovolemie).
- Het gebruik van pressoraminen tijdens anesthesie met cyclopropan of halothaan is gecontra-indiceerd aangezien dit ernstige hartritmestoornissen, waaronder ventrikelfibrilleren, kan veroorzaken.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Sinora mag uitsluitend worden toegediend door beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die vertrouwd zijn met het gebruik ervan.

Waarschuwingen

- Noradrenaline is vanwege hypovolemie gecontra-indiceerd bij hypotensieve patiënten, maar kan wel worden overwogen als kortdurende noodmaatregel ter ondersteuning van de bloedtoevoer naar de coronaire en cerebrale arteriën totdat algemene infusie van bloed of oplossing kan worden gestart.
- Noradrenaline dient uitsluitend in combinatie met gepaste bloedvolumevervanging gebruikt te worden.
- Wanneer noradrenaline via infusie wordt toegediend, moeten de bloeddruk en infusiesnelheid regelmatig worden gecontroleerd om hypertensie te voorkomen.
- Producten toegediend door middel van injectie moeten altijd visueel worden gecontroleerd en mogen niet worden gebruikt indien de aanwezigheid van deeltjes of een verandering in de kleur wordt opgemerkt.
- Risico op extravasatie:
De infusieplaats moet regelmatig worden gecontroleerd op vrije doorstroming. Er dient zorg te worden besteed aan het voorkomen van extravasatie die zou leiden tot een necrose van het weefsel rond de ader die voor injectie is gebruikt. Vanwege de vasoconstrictie van de aderwand met toegenomen permeabiliteit zou er noradrenaline kunnen weglekken in de weefsels rond de ader waarin het infuus is gegeven, wat een verbleking van het weefsel veroorzaakt die niet het gevolg is van een uitgesproken extravasatie. Daarom moet, indien verbleking optreedt, overwogen worden om van infusieplaats te veranderen om de effecten van de lokale vasoconstrictie te laten afnemen.

Behandeling van de ischemie als gevolg van extravasatie:

Gedurende een extravasculair lek van het product of een injectie naast de ader kan weefseldestructie optreden als gevolg van de vasoconstrictieve werking van het geneesmiddel op de bloedvaten. De injectiezone dient dan zo snel mogelijk te worden geïrrigeerd met 10 tot 15 ml fysiologische zoutoplossing die 5 tot 10 mg fentolaminemesilaat bevat. Daarbij is het noodzakelijk een spuit met een fijne naald te gebruiken en de zoutoplossing lokaal te injecteren.

Voorzorgen bij gebruik

Voorzichtigheid en naleving van de strikte indicatie dienen in acht genomen te worden in geval van:

- Ernstige linkerventrikeldisfunctie geassocieerd met acute hypotensie. Ondersteunende behandeling moet tegelijkertijd met de diagnostische evaluatie worden geïnitieerd. Noradrenaline moet voorbehouden blijven voor patiënten met cardiogene shock en refractaire hypotensie, vooral bij diegenen zonder verhoogde systemische vaatweerstand. Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij patiënten met coronaire, mesenterische of perifere vasculaire trombose omdat noradrenaline de ischemie kan doen toenemen en het infarctgebied kan uitbreiden. Soortgelijke voorzichtigheid is geboden bij patiënten met hypotensie na een myocardinfarct en bij patiënten met Prinzmetal-angina.
- Optreden van hartritmestoornissen tijdens de behandeling moet leiden tot een verlaging van de dosering.
- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met hyperthyreoïdie of diabetes mellitus.
- Oudere patiënten kunnen in het bijzonder gevoelig zijn voor de effecten van noradrenaline.

De perfusie van noradrenaline moet worden uitgevoerd onder continue monitoring van de bloeddruk en de hartfrequentie.

Langdurige toediening van een krachtige vasopressor kan leiden tot plasmavolumedepletie, die voortdurend aangepast moet worden door geschikte vocht- en elektrolytvervangings therapie. Als de plasmavolumes niet aangepast worden, kan hypotensie terugkeren wanneer de infusie stopgezet wordt. Ook is het mogelijk dat de bloeddruk gehandhaafd wordt met het risico op ernstige perifere en viscerale vasoconstrictie (bijv. verminderde nierperfusie) met zwakke bloeddorstrooming en weefselperfusie, met daaropvolgende weefselhypoxie en melkzuuracidose en mogelijk ischemische beschadiging.

Het vasopressoreffect (als gevolg van de adrenerge werking in de vaten) kan worden verminderd door gelijktijdige toediening van een alfablokker, terwijl de toediening van een bètablokker kan resulteren in een vermindering van het stimulerend effect van het product op het hart en in een toename van het hypertensieve effect (via vermindering van de arteriële dilatatie), dat voortvloeit uit de bèta-1-adrenerge stimulatie.

In gevallen waarin noradrenaline tegelijk met volbloed of plasma moet worden toegediend, moet dit volbloed of plasma in een aparte druppelaar worden gegeven.

Dit geneesmiddel bevat 165,3 mg natrium per injectieflacon van 50 ml, overeenkomend met 8,3% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Af te raden combinaties

- Vluchtige halogene anesthetica: ernstige ventriculaire aritmie (toename in prikkelbaarheid van het hart).
- Imipramine antidepressiva: paroxysmale hypertensie met de kans op aritmie (remming van het doordringen van sympathomimetica in sympathische vezels).
- Serotoninerge-adrenerge antidepressiva: paroxysmale hypertensie met de kans op aritmie (remming van het doordringen van sympathomimetica in sympathische vezels).

Combinaties die voorzorgen bij gebruik vereisen

- Niet-selectieve MAO-remmers: toename van de vasopressieve werking van sympathicomimetica, doorgaans matig van aard. Mag uitsluitend worden gebruikt onder nauwgezet medisch toezicht.

- Selectieve MAO-A-remmers: door extrapolatie van niet-selectieve MAO-remmers, risico op een toename van de vasopressieve werking. Mag uitsluitend worden gebruikt onder nauwgezet medisch toezicht.
- Linezolide: door extrapolatie van niet-selectieve MAO-remmers, risico op een toename van de vasopressieve werking. Mag uitsluitend worden gebruikt onder nauwgezet medisch toezicht.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van noradrenaline samen met bètablokkers aangezien ernstige hypertensie het gevolg kan zijn.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van noradrenaline samen met de volgende geneesmiddelen aangezien ze verhoogde effecten op het hart kunnen veroorzaken: schildklierhormonen, hartglycosiden, anti-aritmica.

Ergotalkaloïden of oxytocine kunnen de vasopressieve en vasoconstrictieve effecten versterken.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Sinora kan de placentale perfusie verstoren en foetale bradycardie induceren. Het kan ook een samentrekkend effect uitoefenen op de zwangere baarmoeder en tot foetale asfyxie leiden in de late zwangerschap. Deze mogelijke risico's voor de foetus dienen derhalve te worden afgewogen tegen het potentiële voordeel voor de moeder.

Borstvoeding

Er is geen informatie beschikbaar over het gebruik van dit middel tijdens de borstvoeding.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen beïnvloeding vermeld.

4.8 Bijwerkingen

De frequentie van de bijwerkingen kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald.

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking
Psychische stoornissen	Angst, insomnia, verwarring, zwakte, psychotische toestand.
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn, tremor
Oogaandoeningen	Acuut glaucoom (zeer frequent bij patiënten met anatomische predispositie voor sluiting van de iridocorneale hoek).
Hartaandoeningen	Tachycardie, bradycardie (waarschijnlijk als reflexresultaat van stijgende bloeddruk), aritmieën, hartkloppingen, toename van de samentrekbaarheid van de hartspier als gevolg van het bèta- adrenerge effect op het hart (inotroop en chronotroop), acute hartinsufficiëntie, stress-cardiomyopathie.
Bloedvataandoeningen	Arteriële hypertensie en weefselhypoxie, ischemische beschadiging (waaronder gangreen van de extremiteiten) als gevolg van de krachtige vasoconstrictieve werking kan resulteren in koudheid en bleekheid van de ledematen en het gezicht.
Ademhalingsstelsel-, borstkassen mediastinumaandoeningen	Respiratoire insufficiëntie of problemen, dyspneu
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid, braken
Nier- en urinewegaandoeningen	Urineretentie.
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Mogelijkheid van irritatie en necrose op de injectieplaats.

Continue toediening van een vasopressor om de bloeddruk te handhaven in afwezigheid van bloedvolumevervanging kan de volgende symptomen veroorzaken:

- ernstige perifere en viscerale vasoconstrictie

- vermindering van de renale doorbloeding
 - vermindering van de urineproductie
 - hypoxie
- verhoging van lactaatspiegels in serum.

Bij overgevoeligheid of overdosering kunnen de volgende bijwerkingen vaker optreden: hypertensie, fotofobie, retrosternale pijn, faryngeale pijn, bleekheid, intens zweten en braken

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het middel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb - Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Overdosering kan leiden tot ernstige hypertensie, reflex-bradycardie, een duidelijke toename van de perifere weerstand en een verlaagd hartminuutvolume. Dit kan vergezeld gaan van hevige hoofdpijn, fotofobie, retrosternale pijn, bleekheid, intens zweten en braken. In geval van overdosering moet de behandeling worden stopgezet en een gepaste correctieve behandeling worden geïnitieerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Adrenerge en dopaminerge middelen, ATC-code: C01CA03

Werkingsmechanisme

De vasculaire effecten in de normaliter gebruikte doses zijn, klinisch gezien, het resultaat van de gelijktijdige stimulatie van alfa- en bèta-adrenerge receptoren in het hart- en vaatstelsel. Behalve in het hart, heeft het middel voornamelijk werking op de alfareceptoren.

Farmacodynamische effecten

Dit resulteert in een toename van de kracht (en, bij afwezigheid van vagale inhibitie, in een toename van de snelheid) van de myocardcontractie. De perifere weerstand neemt toe en de diastolische en systolische druk stijgen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De stijging van de bloeddruk kan een reflexdaling van de hartslag veroorzaken. Vasoconstrictie kan leiden tot een verminderde bloeddorstrooming in de nieren, lever, huid en gladde spieren. Lokale vasoconstrictie kan hemostase en/of necrose veroorzaken.

Het effect op de bloeddruk verdwijnt 1-2 minuten na stopzetting van de infusie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Er bestaan twee stereo-isomeren van noradrenaline; de biologisch actieve L-isomeer is degene die aanwezig is in Sinora oplossing voor infusie.

Absorptie:

- Subcutaan: zwak
- Oraal: na orale toediening wordt noradrenaline snel geïnactiverd in het maag-darmkanaal
- Na intraveneuze toediening heeft noradrenaline een plasmahalfwaardetijd van ongeveer 1 tot 2 minuten.

Distributie:

- Door een combinatie van cellulaire heropname en metabolisme wordt noradrenaline snel verwijderd uit plasma. Het passeert de bloed-hersenbarrière niet gemakkelijk.

Biotransformatie:

- Methylering door catechol-o-methyltransferase
- Deaminering door monoamine-oxydase (MAO)
- Uiteindelijke metaboliet van beide is 4-hydroxy-3-methoxy-amandelzuur
- Intermediaire metabolieten omvatten normetanefrine en 3,4-dihydroxy-amandelzuur.

Eliminatie:

Noradrenaline wordt voornamelijk geëlimineerd als glucuronide of sulfaatconjugaten van de metaboliëten in de urine.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De meeste aan sympathomimetica toe te schrijven bijwerkingen zijn het gevolg van excessieve stimulatie van het sympathisch zenuwstelsel via de verschillende adrenerge receptoren.

Noradrenaline kan de placentale perfusie verstoren en foetale bradycardie induceren. Het kan ook een samentrekkend effect uitoefenen op de baarmoeder en tot foetale asfyxie leiden in de late zwangerschap.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride

Zoutzuur 1N (voor pH-aanpassing)

Water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

Er zijn meldingen gedaan dat infusieoplossingen die noradrenalinetartraat bevatten, onverenigbaar zijn met de volgende stoffen: alkaliën en oxiderende middelen, barbituraten, chloorfeniramine, chloorthiazide, nitrofurantoïne, novobiocine, fenytoïne, natriumbicarbonaat, natriumjodide, streptomycine.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Sinora 0,1 mg/1 ml

Eén injectieflacon van helder kleurloos type I glas, afgesloten met een broombutylstop en een aluminium 'flip-off'-dop, met 50 ml oplossing voor infusie, voorzien van een kleefetiket en afzonderlijk verpakt.

Sinora 0,2 mg/1 ml

Eén injectieflacon van helder kleurloos type I glas, afgesloten met een broombutylstop en een aluminium 'flip-off'-dop, met 50 ml oplossing voor infusie, voorzien van een kleefetiket en afzonderlijk verpakt.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Sinora oplossing voor infusie is reeds verdund en is klaar voor gebruik. Het moet worden gebruikt zonder voorafgaande verdunning. Het moet worden gebruikt met een geschikte injectiespuit en een spuitpomp, infusiepomp of druppelteller die het minimale gespecificeerde volume nauwkeurig en consistent kan afgeven met een streng gecontroleerde infusiesnelheid, in lijn met de instructies voor dosistitratie vermeld in rubriek 4.2.

Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt indien de oplossing donkerder is dan lichtgeel of roze of indien ze een precipitaat bevat.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sintetica GmbH
Albersloher Weg 11
DE-48155 Münster
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sinora 0,1 mg/ml oplossing voor infusie RVG 122461
Sinora 0,2 mg/ml oplossing voor infusie RVG 122462

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 september 2019
Datum van laatste verlenging: 17 maart 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.4: 15 juni 2022