

NORADRENALINE ADDED PHARMA 0.5 mg/ml Solution for infusion	Page 1 of 10
1.3.1.1. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS Country: NL Language: nl	Version 1.1 16 January 2020

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Noradrenaline Added Pharma 0,5 mg/ml, oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een ml bevat 0,5 mg noradrenaline (als tartraat)
Een injectieflacon van 50 ml bevat 25 mg noradrenaline

Hulpstoffen met bekend effect

Een injectieflacon van 50 ml bevat 1,264 gram sorbitol (25,28 mg per ml)
Een injectieflacon van 50 ml bevat 88,4 mg natrium (meer dan 1 mmol (23 mg) per injectieflacon; 1,768 mg per ml)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie.
Heldere oplossing, vrij of vrijwel vrij van zichtbare deeltjes, kleurloos tot zeer licht bruingeel gekleurd.
pH tussen 3,0 en 4,5. Osmolaliteit tussen 280 – 320 mosmol/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Voor bloeddruk normalisatie in acute hypotensieve staat.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

- Uitsluitend voor intraveneuze toediening.
- Bewaking van de bloeddruk is noodzakelijk.
- Uitsluitend te gebruiken door gespecialiseerd medisch personeel.
- Noradrenaline Added Pharma 0,5 mg/ml, oplossing voor infusie in 50 ml injectieflacon is een kant-en-klare gebufferde oplossing. De oplossing kan direct zonder verdunning in een elektrische spuitpomp of in een cassette van een infusor worden overgebracht.
- Dit middel niet mengen met andere producten.
- Meng dit middel niet met plasma of volbloed. Indien er bloedvolumesubstitutie nodig is, dient deze separaat te worden toegediend. (bijvoorbeeld door bij gelijktijdige toediening een Y-slang of individuele verpakkingen te gebruiken).

Toedieningsplaats

Noradrenaline wordt alleen toegediend als intraveneus infuus via een centrale veneuze katheter om het risico op necrose van het omringende weefsel als gevolg van langdurige vasoconstrictie te

minimaliseren. Het is noodzakelijk om de aders van de onderste ledematen te vermijden, zie rubriek 4.4.

Bewaking van de bloeddruk

De bloeddruk moet aan het begin van de infusie elke twee minuten worden gecontroleerd totdat de gewenste bloeddruk is verkregen.

Wanneer de gewenste bloeddruk is verkregen maar de toediening moet worden voortgezet, moet vervolgens de bloeddruk elke vijf minuten worden gecontroleerd.

De inloopsnelheid van de infusie moet onder voortdurend toezicht staan en de patiënt mag tijdens de infusie nooit onbewaakt worden achtergelaten.

Herstel van het bloedvolume

Depletie van het bloedvolume moet altijd zo volledig mogelijk worden gecorrigeerd, voordat noradrenaline wordt toegediend. Noradrenaline kan zowel voor als tijdens de vervanging van het bloedvolume worden toegediend.

Dosering

Gebruikelijke dosering

Pas de dosis aan op geleide van de klinische status van de patiënt.

Breng ruim van tevoren een intraveneuze katheter diep in de centrale vene in via een naald.

Een nauwkeurige schatting van de inloopsnelheid moet bepaald worden.

Startdosering

0,05 tot en met 0,15 microgram/kg/min noradrenaline

Titratie stappen van de dosering

0,05 tot en met 0,1 microgram/kg/min noradrenaline.

Onderhoudsdosering

Na observatie van de respons op de initiële dosering kan de infusiesnelheid worden aangepast tot een bloeddruk is bereikt die voldoende is om de circulatie in de vitale organen te onderhouden (zie de richtlijnen voor de behandeling van ernstig zieke patiënten voor streefwaarden van de bloeddruk).

Er kan een grote interindividuele variatie zijn in de benodigde dosering om een adequate bloeddruk te bereiken en te behouden.

Beëindiging van de behandeling

Noradrenaline induceert een snel farmacologisch effect na de start van een I.V.-infusie resulterend in een verhoogde systolische en diastolische bloeddruk. De duur van het effect is kort. Na het stoppen van de infusie stopt het effect op de bloeddruk binnen 1 – 2 minuten. De infusie mag daarom niet abrupt beëindigd worden om een te plotselinge sterke daling van de bloeddruk te voorkomen.

Informatie over noradrenaline bij speciale populaties

Pediatrie patiënten

Noradrenaline Added Pharma 0,5 mg/ml is alleen geïndiceerd bij volwassenen. De werkzaamheid en veiligheid bij neonaten, kinderen en adolescenten zijn niet vastgesteld.

Ouderen

Ouderen zijn zeer gevoelig voor de effecten van sympathicomimetica. Daarom moet voorzichtigheid worden betracht bij het gebruik van noradrenaline bij ouderen (zie rubriek 4.4.).

Patiënten met lever- of nierinsufficiëntie

Er is geen ervaring met de behandeling van patiënten met lever- of nierinsufficiëntie.

Omdat de bloedstroom in organen als de lever en de nieren kan dalen, moet voorzichtigheid worden betracht bij het gebruik van sympathicomimetica bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie.

4.3 Contra-indicaties

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- tijdens anesthesie met chloroform, cyclopropan of halothaan.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Visuele inspectie van het product

De infusievloeistof moet altijd visueel geïnspecteerd worden en mag niet gebruikt worden indien er deeltjes of verandering van kleur worden opgemerkt.

Bloeddruk en correctie van bloedwaarden

Vanaf het begin van de toediening totdat de gewenste bloeddruk is verkregen, moeten de bloeddruk en de infusiesnelheid regelmatig worden gecontroleerd om hypertensie te voorkomen. Noradrenaline dient uitsluitend te worden gebruikt in combinatie met een geschikte vervanger van het bloedvolume om bloedvolumetekort te voorkomen. Een bloedvolumetekort kan aan het eind van de behandeling hypotensie induceren en vasoconstrictie of vasculaire obstructie veroorzaken.

Metabole acidose en hypoxie of hypercapnie dienen te worden gecorrigeerd ofwel voor de start van de behandeling met noradrenaline ofwel tijdens de behandeling.

Cardiovasculaire aandoeningen

Noradrenaline dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen, omdat zij gevoeliger kunnen zijn voor de werking van vasopressoren. Bijzondere zorg moet worden besteed aan patiënten met cardiale aritmie, ischemische hartziekte of hypertensie.

Noradrenaline moet ook met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met oclusieve vasculaire ziekte, die een groter risico hebben op perifere ischemie.

Feochromocytoom en hyperthyreoïdie

Noradrenaline dient voorzichtig gebruikt te worden bij feochromocytoom. Voorzichtigheid is ook geboden bij patiënten met hyperthyreoïdie. Zij kunnen een verhoogd risico op noradrenaline-effecten op het hart hebben. Verhoogde schildklierhormoonconcentraties kunnen de adrenoceptor-gevoeligheid verhogen.

Diabetes en ouderen

Diabetici en ouderen hebben een hoge incidentie van atherosclerotische ziekte en kunnen ook een hoger risico hebben op effecten op het hart en op extravasatie. Met de effecten van noradrenaline op het bloedglucosegehalte moet ook rekening worden gehouden.

Glaucoom en prostaataandoeningen

Noradrenaline moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij nauwekamerhoekglaucoom en bij patiënten met prostaataandoeningen. Die patiënten kunnen een verhoogd risico op urineretentie hebben.

Risico op extravasatie

Noradrenaline irriteert de weefsels in ernstige mate en mag alleen in sterk verdunde oplossingen worden gebruikt. Indien mogelijk moet het centraal of via een grote ader worden geïnfundeed. Voorzichtigheid is geboden om extravasatie te voorkomen, omdat dit necrose van het omliggende weefsel rond de injectieplaats kan veroorzaken. De infusieplaats moet regelmatig op vrije doorstroming worden gecontroleerd.

Door de vasoconstrictie van de aderwand met verhoogde permeabiliteit, kan er wat noradrenaline in de omliggende weefsels van de ader lekken, hetgeen een verbleking van het weefsel veroorzaakt die niet te wijten is aan een duidelijke extravasatie. Indien bleekheid optreedt moet worden overwogen om van infusieplaats te veranderen, zodat de effecten van lokale vasoconstrictie kunnen wegtrekken.

Behandeling van ischemie als gevolg van extravasatie

Tijdens extravasculaire lekkage van het middel of van een injectie naast de ader, kan er weefselvernietiging optreden als gevolg van de vasoconstrictieve werking van het geneesmiddel op de bloedvaten. Het injectiegebied moet dan zo snel mogelijk worden geïrrigeerd met 10 tot 15 ml fysiologische zoutoplossing met 5 tot 10 mg fentolaminemesilaat.

Het is noodzakelijk om hiervoor een injectiespuit te gebruiken die is voorzien van een fijne naald en die plaatselijk te injecteren.

Natrium (meer dan 1 mmol (23 mg) per injectieflacon)

Dit geneesmiddel bevat in totaal 88,4 mg natrium per 50 ml injectieflacon overeenkomend met 4,4% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene:

Een ml bevat 3,90 mg natriumchloride en 1 mg natriumcitraat overeenkomend met 1,768 mg natrium per ml.

Sorbitol (E 420)

Dit geneesmiddel mag niet worden toegediend aan patiënten met erfelijke fructose-intolerantie (HFI), tenzij strikt noodzakelijk.

Bij zuigelingen en jonge kinderen (jonger dan 2 jaar) kan erfelijke fructose-intolerantie nog niet zijn gediagnosticeerd. Intraveneus toegediende geneesmiddelen (die sorbitol/fructose bevatten) kunnen levensbedreigend zijn en zijn bij deze patiëntengroep gecontra-indiceerd, tenzij er sprake is van een dwingende klinische noodzaak en er geen alternatieven beschikbaar zijn.

Er moet bij iedere patiënt een uitgebreide anamnese met betrekking tot symptomen van erfelijke fructose-intolerantie worden afgenomen voordat dit geneesmiddel wordt toegediend. Aangezien noradrenaline wordt gebruikt in levensbedreigende omstandigheden kan het mogelijk zijn dat deze informatie niet verkregen kan worden. De aanwezigheid van sorbitol in de noradrenaline oplossing voor infusie en de mogelijkheid van HFI-achtige symptomen mag de toediening van het middel in geval van noodsituaties niet in de weg staan.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bloeddruk regulerende geneesmiddelen

Noradrenaline heeft effect op de bloeddruk en dient met voorzichtigheid te worden gebruikt in combinatie met antihypertensiva of geneesmiddelen die hypotensie veroorzaken, vooral die met een werking op het sympathische zenuwstelsel.

Alfablokkers

Alfablokkers antagoneren de effecten op de α -receptoren (vasoconstrictieve werking) maar laten de bèta-gemedieerde effecten ongemoeid, hetgeen leidt tot een verhoogd risico op hypotensie en tachycardie. Bijvoorbeeld fentolaminemesilaat, een α -blokker, kan het vasopressor effect van noradrenaline (als gevolg van de α -adrenerge werking op de vaten) beperken.

Bètablokkers

Bètablokkers, vooral de niet-selectieve, antagoneren het effect op bètareceptoren maar laten het α -gemedieerde effect ongemoeid, hetgeen het risico op hypertensie en reflexbradycardie verhoogt. Bijvoorbeeld propranolol, een niet-selectieve bètablokker, kan leiden tot een vermindering van het stimulerende effect van noradrenaline op het hart (als gevolg van een bèta1-adrenerge werking) en in een toename van hypertensie en reflexbradycardie, als gevolg van de onbestreden α -vasoconstrictie.

Tricyclische antidepressiva en cocaïne

Tricyclische antidepressiva en cocaïne blokkeren de heropname van adrenaline en noradrenaline in de zenuwuiteinden en kunnen hun werking versterken: hypertensie en aritmie kunnen optreden.

Antihistaminica, ergot-alkaloïden, guanethidine of methyl dopa

Sommige antihistaminica (vooral difenhydramine, tripeleennamine, dexchlorfeniramine), parenterale

(ergot)alkaloïden, guanethidine of methyldopa, kunnen de vasopressor effecten van noradrenaline versterken, hetgeen leidt tot ernstige en aanhoudende hypertensie. Noradrenaline moet met uiterste voorzichtigheid en in kleine doseringen worden toegediend aan patiënten die deze middelen krijgen. Versterkte werking kan voortvloeien uit remming van weefselopname van noradrenaline of door verhoogde adrenoceptor-gevoeligheid voor het middel.

MAO remmers

Monoamine-oxidase (MAO) is een van de enzymen die verantwoordelijk zijn voor het metabolisme van noradrenaline. Versterkte pressorrespons kan optreden bij patiënten die MAO-remmers nemen, vanwege de remming van neuronale metabolische degradatie die leidt tot een toename van de hoeveelheid noradrenaline die is opgeslagen in de adrenerge zenuwuiteinden. Hoewel sommige clinici hebben gemeld dat MAO-remmers het effect van noradrenaline niet lijken te versterken tot een klinisch belangrijk mate, dient noradrenaline met uiterste voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten die een MAO-remmer krijgen, omdat ernstige en aanhoudende hypertensie kan optreden.

Linezolid (een antibioticum) werkt als een zwakke MAO-remmer, hetgeen de accumulatie van enig noradrenaline in adrenerge zenuwuiteinden die bij arteriële bloedvaten horen. Vanwege de zwakke MAO-remmende eigenschappen, contra-indiceren de registratiehouders van linezolid het gebruik met sympathicomimetica (zoals noradrenaline) tenzij onder streng medisch toezicht en bewaking van de bloeddruk.

Cyclopropaan en halothaan anestetica

Anestetica als cyclopropaan en halothaan verhogen de autonome cardiale prikkelbaarheid en maken derhalve het myocard gevoelig voor de werking van intraveneus toegediende catecholamines, zoals noradrenaline. Deze interactie lijkt zowel aan de pressoractiviteit als aan de bèta-adrenerge stimulerende eigenschappen van noradrenaline te zijn gerelateerd en kan ventriculaire aritmie (tachycardie of fibrillatie) en hypertensie veroorzaken. Aritmieën dienen te worden behandeld door middel van toediening van een bètablokker zoals propranolol.

Thyroid hormonen, hartglycosiden en anti-aritmica

Thyroid hormonen, hartglycosiden en anti-aritmica kunnen de cardiale effecten van noradrenaline doen toenemen.

Oxytocica en ergot alkaloiden

Interacties kunnen ook optreden tussen noradrenaline en geneesmiddelen met vergelijkbare of tegenovergestelde effecten op niet-adrenerge mechanismen. Noradrenaline kan interactie geven met oxytocica of ergotamine-alkaloïden en ernstige aanhoudende maternale hypertensie veroorzaken en zelfs ruptuur van een cerebraal bloedvat veroorzaken gedurende de postpartum periode.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of gelimiteerde data beschikbaar over noradrenaline gebruik bij zwangere vrouwen. Data uit dierstudies zijn onvoldoende. Noradrenaline passeert gemakkelijk de placenta. Noradrenaline kan doorbloeding van de placenta verminderen en een verlaagde hartslag (bradycardie) bij de foetus veroorzaken. Het kan ook het contractieritme van de uterus tijdens de zwangerschap verhogen en verstikking van de foetus in een laat stadium van de zwangerschap met zich meebrengen. Daarom wordt gebruik van noradrenaline tijdens de zwangerschap niet aanbevolen, tenzij in noodgevallen de klinische voordelen voor de moeder opwegen tegen de mogelijke risico's voor de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of noradrenaline in de moedermelk wordt uitgescheiden. Er is te weinig bekend over het gebruik van noradrenaline tijdens het geven van borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen dierreproductiestudies uitgevoerd met noradrenaline en het effect is niet bekend.

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

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

De meeste bijwerkingen hangen samen met de sympathicomimetische gevolgen van overmatige stimulatie van het sympathische zenuwstelsel door de verscheidene adrenerge receptoren. Noradrenaline is een extreem sterke perifere vasoconstrictor met, onder andere, de volgende bijwerkingen: hypertensie (mogelijk geassocieerd met reflex-bradycardie), hoofdpijn en perifere ischemie, die ernstig genoeg kan zijn om te resulteren in gangreen van de ledematen. Acute hypertensie met cerebrale bloeding en pulmonaal oedeem kan voorkomen. Extravasatie kan leiden tot ernstige flebitis en weefselnecrose.

Frequentie van bijwerkingen: *Niet bekend* (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Lijst van bijwerkingen:

Orgaansysteem	Bijwerking
Psychische stoornissen	Angst, insomnia, verwarring, psychotische toestand.
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn, tremor, duizeligheid, waakzaamheid verminderd.
Oogaandoeningen	Acuut glaucoom, (zeer frequent bij mensen met een lichamelijke aanleg voor sluiting van de iridocorneale hoek).
Hartaandoeningen	Tachycardie, bradycardie (waarschijnlijk als een reflex door een stijgende bloeddruk), aritmie, palpitaties, toename van de contractiliteit van de hartspeer als gevolg van het β -adrenergisch effect op het hart (inotroop, chronotroop), myocarditis (langdurig gebruik bij ernstige shock), stresscardiomyopathie (hoge doses), angina pectoris, myocardinfarct.
Bloedvataandoeningen	Arteriële hypertensie, weefselhypoxie: ischemisch letsel als gevolg van sterke vasoconstrictie. Kan leiden tot koude en bleekheid van de ledematen en het gezicht.
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Longinsufficiëntie of ademhalingsmoeilijkheden, dyspneu.
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid en braken.
Nier- en urinewegenaandoeningen	Urineretentie.
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zwakheid, anorexie, mogelijke irritatie en necrose ter hoogte van de injectieplaats.

Continue toediening

Continue toediening van noradrenaline om de bloeddruk op peil te houden zonder bloedvolumevervanging toe te passen, kan leiden tot de volgende symptomen:

- ernstige perifere en viscerale vasoconstrictie
- verminderde doorbloeding van de nieren
- verminderde urineproductie
- hypoxie
- verhoogde lactaatspiegel in het bloed.

Extravasatie

Extravasatie van noradrenaline tijdens een intraveneuze infusie leidt tot afstoting van dode weefselmassa en necrose rond de infusieplaats. Gangreen van de ledematen kan het gevolg zijn van langdurige infusies. Verminderde circulatie op de infusieplaatsen, met of zonder extravasatie, kan worden verlicht met behulp van warmtekompresen en door infiltratie van het gebied met fentolamine (5 mg verdund tot 10 ml met normale zoutoplossing).

Verlengde toediening

Verlengde toediening van noradrenaline kan leiden tot depletie van het plasmavolume, hetgeen continu moet worden gecorrigeerd door een aangewezen water- en elektrolytenvervangende behandeling. Als de plasmavolumes niet worden gecorrigeerd, kan er opnieuw hypotensie optreden wanneer de infusie van noradrenaline wordt beëindigd of de bloeddruk kan worden gehandhaafd met het risico op ernstige perifere en viscerale vasoconstrictie met verminderde bloedstroom.

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 geneesmiddel 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

Symptomen

In geval van overdosering of van toediening van de gebruikelijke dosering bij mensen die overgevoelig zijn, kunnen de volgende bijwerkingen vaker optreden: hevige hoofdpijn, hypertensie, fotofobie, retrosternale pijn, bleekheid, overmatig zweten en braken. De potentieel levensbedreigende bijwerkingen van noradrenaline komen voort uit zijn dosisgerelateerde bloeddrukverhogende werking. Acute hypertensie met hersenbloeding en longoedeem kan voorkomen.

Behandeling

Noradrenaline heeft een korte werkingsduur en behandeling van bijwerkingen is voornamelijk ondersteunend; als het middel door middel van infusie wordt toegediend, is stopzetting of verlaging van de infusiesnelheid meestal voldoende. Een snelwerkende α -blokker, zoals fentolamine, kan worden toegediend om α 1-gemedieerde effecten, zoals hypertensie, te keren, terwijl een β -blokker kan worden toegediend voor β 1-gemedieerde effecten, zoals hartritmestoornissen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Noradrenaline is een directwerkend sympaticomicum met α - en β -adrenerge eigenschappen. De voornaamste effecten van noradrenaline zijn gerelateerd aan de α -agonistische eigenschappen; het stimuleert tevens β 1-receptoren, maar heeft weinig effect op β 2-receptoren.

Noradrenaline zorgt voor een sterke stimulering van α -receptoren in de bloedvaten. Het veroorzaakt perifere vasoconstrictie wat leidt tot een stijging van de systolische en diastolische bloeddruk. Noradrenaline heeft ook effect op β 1-receptoren in het hart wat leidt tot een positief inotrope- en aanvankelijk positief chronotrope werking. De stijging van de bloeddruk kan een reflexreductie van de hartslag veroorzaken. Vasoconstrictie kan leiden tot een verminderde doorbloeding van de nieren, lever, huid en gladde spieren. Lokale vernauwing van de vaten kan hemostase en/of necrose veroorzaken.

Pedriatische patiënten

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Noradrenaline is onwerkzaam na orale toediening, vanwege de zeer lage absorptie via de spijsvertering en snelle afbraak in de darmen en het first-pass metabolisme in de lever. Het wordt

eveneens slechts zwak geabsorbeerd vanuit subcutane injectieplaatsen. Na intraveneuze injectie wekt noradrenaline een snelle farmacologische respons op, maar het heeft een beperkte werkingsduur en de pressorrespons houdt op binnen 1 tot 2 minuten na toediening van de injectie. Een stabiele plasmaconcentratie wordt bereikt binnen 5-10 minuten vanaf het begin van een constante infusie.

Bij de mens liggen de noradrenalineplasmaconcentraties tussen de 167 en 220 pg/ml (gemiddelde waarde: 203 ± 10 pg/ml).

Distributie

Noradrenaline wordt hoofdzakelijk gelokaliseerd in sympathisch zenuwweefsel. Het passeert de placenta maar niet de bloed-hersenbarrière, omdat het zeer polair is.

Metabolisme

In de lever wordt noradrenaline snel tot verschillende metabolieten geïnactiveerd. De eerste stap in de afbraak kan worden gekatalyseerd door ofwel een van de monoamine-oxidase-enzymen (MAO) ofwel door catechol-O-methyltransferase (COMT). Vanaf daar kan de afbraak via een aantal routes doorgaan. De voornaamste eindproducten zijn biologisch inactief en worden in de urine uitgescheiden.

Over het algemeen wordt noradrenaline gemethyleerd tot normetanephrine door het COMT gevolgd door oxidatieve deaminatie door MAO en eventueel geconverteerd tot 4-hydroxy-3-methoxyamandelzuur (voorheen vanillylamandelzuur genaamd; VMA), of oxidatief gedeamineerd door MAO en geconverteerd tot 3,4-dihydroxyamandelzuur, wat op zijn beurt, door COMT opnieuw wordt gemethyleerd tot 4-hydroxy-3-methoxyamandelzuur; de metabolieten worden hoofdzakelijk als hun glucuronide- en sulfaat-conjugaten in de urine uitgescheiden.

Als alternatief wordt noradrenaline gedegradeerd in een cascade van oxidatie- en deaminatiereacties tot 3,4-dihydroxyfenylglycol, wat op zijn beurt wordt gemethyleerd tot 3-methoxy-4-hydroxyfenylethyleenglycol (MOEPG of MHPG) door het COMT. Het glycol-gedeelte van het molecuul kan worden geconjugeerd tot de corresponderende sulfaten en glucuronides.

Eliminatie

Noradrenaline wordt snel uit het plasma geëlimineerd; de eliminatie-halfwaardetijd ligt om en nabij de 2 tot 2,5 minuten. Metabolieten van noradrenaline worden in de urine hoofdzakelijk uitgescheiden als sulfaat-conjugaten en in mindere mate als glucuronide-conjugaten.

Slechts kleine hoeveelheden noradrenaline worden in onveranderde vorm geëlimineerd. De eliminatiesnelheid kan sterk zijn verhoogd bij patiënten met feochromocytomen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De beperkte beschikbare preklinische veiligheidsgegevens wijzen op de sympathicomimetische eigenschappen van noradrenaline.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Sorbitol (E420)
Natriumcitraat (E331)
Tartaarzuur (E334)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In de afwezigheid van compatibiliteitsstudies, mag dit geneesmiddel niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

De noradrenalinetartraat oplossing zal ondoorzichtig worden bij menging met amilobarbitalnatrium, chloorfeniraminemaleaat, chloorthiazidenatrium, nitrofurantoïnenatrium, novobiocinenatrium, pentobarbitalnatrium, secobarbitalnatrium, fenytoïnenatrium, natriumjodide, streptomycinesulfaat sulfadiazinenatrium, sulfafurazoldiolamine, thiopental. Niet verenigbaar met cefalosporines. Een vermindering van activiteit van 15% is waargenomen bij mengen met een cefapirinenatrium oplossing.

Er is een potentieel risico van associatie met quinidine en digitalis.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden.

Na openen: Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond in polypropyleen spuit en gedurende 24 uur bij 20°C.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien niet onmiddellijk gebruikt, vallen de bewaartijden tijdens het gebruik en de omstandigheden voorafgaand aan het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Het product is verpakt in een kartonnen doos met 1, 12, 24 of 48 type II glazen injectieflacons van 50 ml met butylrubberen stop met aluminium dop met daarop een polypropyleen flip-off dop.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

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

Added Pharma B.V.
Obrechtstraat 43
5344 AT Oss
Nederland

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

RVG 124357

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 januari 2020
Datum van verlenging van de vergunning: 18 december 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 13 april 2024