

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Noradrenaline hameln 0,2 mg/ml, oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke 1 ml oplossing bevat 0,4 mg noradrenalinetartraat, overeenkomend met 0,2 mg noradrenaline.
Elke flacon van 50 ml bevat 20 mg noradrenalinetartraat, overeenkomend met 10 mg noradrenaline.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke 1 ml oplossing bevat 3,55 mg natrium

Elke 50 ml flacon bevat 177,50 mg natrium. Zie rubriek 4.4.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie

Heldere, kleurloze of bijna kleurloze oplossing zonder zichtbare deeltjes.

pH 3,2 – 4,2

Osmolaliteit 270-310 mOsmol/kg

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Noradrenaline hameln dient te worden gebruikt met een geschikte spuitpomp met aandrijving die het minimale aanbevolen volume nauwkeurig en consistent kan afgeven met een streng gecontroleerde infusiesnelheid, in lijn met de instructies voor dosistitratie.

De patiënt dient gedurende de volledige duur van de noradrenalinebehandeling onder zorgvuldige controle te blijven. De bloeddruk moet nauwlettend worden gemonitord en bij voorkeur worden gecontroleerd door monitoring van de arteriële bloeddruk.

Dosering

Volwassenen

Alle dosisaanbevelingen worden gegeven in eenheden noradrenaline **base**.

De bloeddruk kan het best worden gestabiliseerd door middel van intraveneuze infusie, bijv. door een infuus pomp met spuit. Afhankelijk van de huidige circulatie, dient de infusiepomp te worden ingesteld op een snelheid van 0,3 ml/uur (overeenkomend met 1 microgram/minuut) tot 6 ml/uur (overeenkomend met 20 microgram/minuut). De dosering hangt af van de huidige hemodynamische situatie van de patiënt en is normaliter 1 - 20 microgram/minuut voor een volwassen patiënt, overeenkomend met

0,014 - 0,28 microgram per kg lichaamsgewicht per minuut. Afhankelijk van de klinische situatie kan een hogere dosis nodig zijn.

Een tekort aan bloedvolume (hypovolemie) en acidose verlagen de werkzaamheid van noradrenaline en dienen zo snel mogelijk te worden gecompenseerd.

Behandelingsduur:

Noradrenaline moet worden voortgezet zolang de ondersteuning met een vasoactief geneesmiddel is geïndiceerd.

Stopzetting van de behandeling:

De noradrenalinedosering dient geleidelijk te worden afgebouwd en mag niet abrupt worden stopgezet om acute hypotensie te voorkomen.

Nier- of leverinsufficiëntie

De veiligheid en werkzaamheid bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie is niet vastgesteld. Geen gegevens beschikbaar.

Ouderen

De plasmaconcentratie en verschijningsnelheid van noradrenaline nemen toe bij ouderen. Oudere patiënten kunnen daardoor extra gevoelig zijn voor de effecten van noradrenaline.

Pediatrische patiënten

Geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Enkel voor intraveneuze gebruik

Noradrenaline hameln mag voor gebruik niet worden verdund. De oplossing wordt gebruiksklaar geleverd. Onopzettelijke verdunning van Noradrenaline hameln kan leiden tot onderdosering van de patiënt en blijvende levensbedreigende hypotensie.

Noradrenaline hameln dient te worden toegediend als een intraveneuze infusie via een centraal veneuze katheter of via een canule geplaatst in een voldoende grote ader om het risico op extravasatie en daaropvolgende weefselnecrose te minimaliseren.

Toediening van snelle directe i.v.-injecties (initiële bolus) bij infusie wordt afgeraden.

Tijdens toediening met de injectiespuit is voorzichtigheid vereist om hemodynamische instabiliteit te voorkomen. Continue toediening met behulp van een dubbele pompsysteem en een uitbreidingsset om het volume van de dode ruimte te verlagen wordt aanbevolen.

Dit geneesmiddel mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen. Zie rubriek 6.2 voor informatie over onverenigbaarheid.

4.3 Contra-indicaties

Noradrenaline mag niet worden gebruikt bij:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- Hypertensie;
- Hyperthyreoïdie;
- Feochromocytoom;
- Nauwe kamerhoekglaucoom;
- Prostaatadenoom met resturinevorming;

- Paroxysmale tachycardie;
- Hoogfrequente, absolute aritmie;
- Ernstige nierinsufficiëntie;
- Coronaire en myocard aandoeningen;
- Sclerotische vaatveranderingen;
- Rechterventrikelfalen (cor pulmonale).

Noradrenaline mag niet intra-arterieel worden toegediend.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Noradrenaline hameln is bedoeld voor infusie via een centrale katheter of een canule die in een voldoende grote ader wordt geplaatst. Extravasatie van de oplossing kan lokaal weefselnecrose veroorzaken. De infusieplaats moet regelmatig worden gecontroleerd. Als extravasatie optreedt, dient de infusie onmiddellijk te worden stopgezet en het gebied direct te worden geïrrigeerd met fentolamine, nauwkeurig te worden gecontroleerd of verbetering optreedt en opnieuw te worden geëvalueerd voor verdere behandeling om het ischemische effect tegen te gaan (zie rubriek 4.9).

Als het plasmavolume niet in balans is, kunnen ernstige viscerale en perifere vasoconstrictie (vaatvernauwing) optreden met het risico op een verminderde bloedstroom (bijv. verminderde renale doorbloeding) en weefselschade met lactatacidose. Daarom dient voor toediening van noradrenaline de vloeistofbalans te worden gecontroleerd.

Voorzichtigheid is geboden bij gevallen van een ongebalanceerd diabetes metabolisme, hypercalciëmie en hypokaliëmie.

Bij patiënten met congenitale hartafwijkingen met een links-rechtsshunt, zoals een persistent foramen ovale, atriumseptumdefect of ventrikelseptumdefect, kan noradrenaline de pulmonale vaatweerstand verhogen wat kan leiden tot een rechts-linksshunt (shunt reversal, Eisenmenger reactie).

Het gebruik van noradrenaline kan leiden tot positieve resultaten bij dopingtests. Daarnaast kan het gebruik van noradrenaline als dopingmiddel gevaarlijk zijn voor de gezondheid.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat in 177,50 mg natrium per 50 ml flacon, overeenkomend met 8,9 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Tijdens anesthesie met halothaan, enfluraan, isofluraan of andere inhalatie-anesthetica, is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik van noradrenaline door het risico op hartritmestoornissen. Op dezelfde manier is een verhoogde gevoeligheid voor hartritmestoornissen te verwachten bij toediening van preparaten die het hart kunnen sensibiliseren voor aritmieën, zoals digitalispreparaten, en preparaten die tot hypokaliëmie kunnen leiden, zoals diuretica.

Het effect van noradrenaline kan toenemen of het bloeddrukverhogend effect kan toenemen als de volgende stoffen tegelijkertijd worden toegediend: tri- en tetracyclische antidepressiva, parasympatholytica (bijv. atropine), bepaalde antihistaminica (bijv. diphenhydramine, chloorfenamine), guanethidine, reserpine, methyl dopa, levothyroxine, carbazochroom, ornipressine, alcohol, remmers van monoamine-oxidase (bijv. moclobemide of fenelzine) en catechol-O-methyltransferase (COMT), theofylline en derivaten daarvan in hoge doses, linezolid en methyleenblauw.

De gelijktijdige toediening van plaatselijk werkende anesthetica kan leiden tot een wederzijdse versterking van het effect.

De gelijktijdige toediening van β -blokkers of fenothiazine kan leiden tot een verlaging of afzwakking van de bloeddruk-verhogende werking van noradrenaline. Bij gelijktijdig gebruik van α -receptorblokkers (bijv. fenoxylamine), kan het effect van noradrenaline zelfs worden omgekeerd (= verlaging van de bloeddruk).

Het bloedglucoseverlagende effect van antidiabetische geneesmiddelen wordt verlaagd door noradrenaline.

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 met betrekking tot reproductieve toxiciteit.

Noradrenaline kan doorbloeding van de placenta verminderen en een verlaagde hartslag (bradycardie) bij de foetus veroorzaken. Het kan ook een effect hebben op het contractieritme van de baarmoeder tijdens de zwangerschap en leiden tot asfyxie (verstikking) van de foetus in een laat stadium van de zwangerschap. Deze mogelijke risico's voor de foetus dienen daarom te worden afgewogen tegen de mogelijke voordelen voor de moeder.

Noradrenaline hameln wordt afgeraden tijdens de zwangerschap tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met noradrenaline vereist.

Borstvoeding

Er is geen informatie beschikbaar over het gebruik van noradrenaline tijdens het geven van borstvoeding. Echter, noradrenaline wordt niet opgenomen via de mond, daarom zou blootstelling aan noradrenaline door moedermelk geen nadelige effecten voor het zuigende kind hebben. Noradrenaline hameln kan worden gebruikt tijdens borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Geen informatie beschikbaar.

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

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

De mogelijke bijwerkingen zijn toe te schrijven aan het belangrijkste effect van noradrenaline en komen gewoonlijk voort uit een te hoge dosering of een te snelle intraveneuze toediening. De frequentie van de hieronder vermelde bijwerkingen kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald.

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Niet bekend	Hyperglykemie, metabolische acidose
Zenuwstelselaandoeningen	Niet bekend	Hoofdpijn, gevoelens van angst en onzekerheid, tremors, rusteloosheid, confusietoestanden en psychose.
Hartaandoeningen	Niet bekend	Hartkloppingen, angina pectoris symptomen, myocardiëmie, myocardschade, acuut hartfalen, stress-cardiomyopathie. Excessieve dosering of snelle intraveneuze toediening kan leiden tot een scherpe stijging van de bloeddruk, reflex bradycardie en

		hartritmestoornissen, in extreme gevallen kamerfibrilleren.
Bloedvataandoeningen	Niet bekend	Perifere ischemie dat kan leiden tot gangreen in de ledematen. Vasoconstrictie in veel huidige gebieden, vooral in de huid, slijmvliezen en nieren; gevoel van koude in de ledematen. Verhoogde bloeddruk, mogelijk excessief met risico op hersenbloedingen.
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Niet bekend	Dyspneu, longoedeem als de bloeddruk te hoog wordt.
Maagdarmstelselaandoeningen	Niet bekend	Overmatige speekselafscheiding (sialorroe), misselijkheid, braken
Huid- en onderhuidaandoeningen	Niet bekend	Bleekheid, zweten
Nier- en urinewegaandoeningen	Niet bekend	Oligurie, anurie, mictieproblemen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Niet bekend	Ischemische necrose in het toepassingsgebied (bijv. op de huid), vooral bij para- of perivasculaire toediening.

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen van intoxicatie

In geval bij vergiftiging door overdosering kunnen de volgende symptomen optreden door algemene vasoconstrictie:

Systemisch

Verhoging van de bloeddruk; bleke tot grijs-bleek, koude, slecht doorbloede huid; reflex bradycardie door parasympatische contraregulatie; hartritmestoornissen, in extreme gevallen tot kamerfibrilleren; centralisatie van het circulerend bloedvolume, dyspneu, duizeligheid, flauwvallen, ademhalingsverlamming, longoedeem.

Met myocardnecrose: tekenen van insufficiëntie en mogelijk ritmestoornissen.

Bij arteritis in het darmgebied: gastrointestinale symptomen.

Lokaal

Aanvankelijk witte verkleuring van de huid langs de infusieader, die later kan leiden tot extensieve en diepe huidnecrose.

Behandeling van intoxicatie

In geval van overdosering dient de behandeling te worden gestaakt en de juiste corrigerende behandeling te worden gestart.

In geval van extra-vasculaire weefselschade, dient de infusie onmiddellijk te worden gestaakt. Het getroffen gebied moet worden geïnfiltrerd met een vasodilator (zie rubriek 4.4.).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: harttherapie; adrenerge en dopaminerge middelen, ATC code: C01CA03

Werkingsmechanisme

De cardiale en vasculaire effecten van noradrenaline in doses die klinisch gebruikelijk zijn, zijn het gevolg van de gelijktijdige stimulatie van bèta-1 adrenerge receptoren in het hart en alfa-receptoren in bloedvaten. Behalve in het hart, vindt de werking hoofdzakelijk plaats op de alfa-receptoren.

Farmacodynamische effecten

Noradrenaline (norepinefrine) is het fysiologische hormoon van het sympathische zenuwstelsel, het centrale zenuwstelsel en de chromaffinecellen van het bijniemerg.

De fysiologische functies van noradrenaline zijn slechts gedeeltelijk gelijk aan die van adrenaline: noradrenaline heeft een relatief sterk effect op α - en β_1 -receptoren, maar slechts een zwak effect op β_2 -receptoren. De meest opvallende eigenschap is de triggering van een vasoconstrictie (α -mimetisch effect), in tegenstelling tot adrenaline waarbij ook de vaten van de skeletspieren zijn betrokken. Dit resulteert in een toename van de perifere weerstand en een sterke stijging van de bloeddruk.

Het effect van noradrenaline op β_1 -receptoren in het hart is vergelijkbaar met dat van adrenaline maar wordt vaak gemaskeerd door de invloed van de verhoogde bloeddruk wat via baroreceptoren een parasympathische bradycardie veroorzaakt. Toch moet na toediening van noradrenaline rekening worden gehouden met tachycardie en aritmie.

Als gevolg van de verhoogde bloeddruk door noradrenaline neemt de bloedstroom vaak toe in gebieden met autoregulatie, zoals het centrale zenuwstelsel en de kransslagaders; de nierperfusie daarentegen wordt verminderd.

Het effect van noradrenaline op de β_2 -receptoren, bijvoorbeeld in de spieren van de borstkas, is klein. De invloed van noradrenaline op het koolhydraat- en vetmetabolisme is ook in tegenstelling tot adrenaline, alleen zichtbaar is in het hogere farmacologische dosisbereik.

De meeste bijwerkingen die kunnen worden toegeschreven aan sympathicomimetica zijn het gevolg van overmatige stimulatie van het sympathische zenuwstelsel via de verschillende adrenerge receptoren.

Door noradrenaline te combineren met α -receptorblokkers of vasodilatoren, kan het bloeddrukverhogende effect worden verminderd en de verhouding tussen α -mimetische vasoconstrictie en β_1 -mimetische vasoconstrictie worden gevarieerd.

Therapeutisch zijn de volgende effecten van noradrenaline belangrijk: bij septische shock speelt de toename van de bloeddruk een essentiële rol, vooral wanneer verlies van de vasculaire tonus optreedt. Bij bestaande hypotensie kan ook de β_1 -agonistische (positief inotrope en positief chronotrope) werking van noradrenaline op het hart worden waargenomen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Er bestaan twee stereo-isomeren van noradrenaline, de biologisch actieve L-isomeer is de stereo-isomeer die aanwezig is in Noradrenaline hameln.

Absorptie

Onderhuids: slecht.

Oraal: noradrenaline wordt na orale toediening snel geïnactiveerd in het maagdarmkanaal.

Intraveneuze toediening: noradrenaline heeft een plasmahalfwaardetijd van ongeveer 1 tot 2 minuten.

Distributie

Noradrenaline wordt snel uit het plasma geklaard door een combinatie van cellulaire heropname en de stofwisseling. Het passeert de bloed-hersenbarrière niet gemakkelijk.

Biotransformatie

Noradrenaline wordt gemethyleerd door catechol-O-methyltransferase en gedeamineerd door monoamineoxydase. De primaire metaboliet van beiden is 4-hydroxy-3-methoxy-amandelzuur en de intermediaire metabolieten zijn onder andere normetanefrine en 3,4-dihydroxy-amandelzuur.

Eliminatie

Noradrenaline wordt hoofdzakelijk geëlimineerd als glucuronide- of sulfaatconjugaten van de metabolieten in de urine.

5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens wijzen op geen enkel bijzonder gevaar voor mensen op basis van conventionele studies van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde doses, genotoxiciteit, carcinogene werking en voortplantings- en ontwikkelingstoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Dinatriumedetaat
Natriumchloride
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen.

Van infusieoplossingen die noradrenalinetartraat bevatten is gemeld dat ze onverenigbaar zijn met de volgende stoffen: alkaliën en oxiderende middelen, barbituraten, chloorfenamine, chloorthiazide, nitrofurantoïne, novobiocine, fenytoïne, natriumbicarbonaat, natriumjodide, streptomycine

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende flacon: 3 jaar

Houdbaarheid na opening van de flacon

Dit geneesmiddel moet na de eerste opening onmiddellijk worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in een koelkast (2°C - 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

Dit geneesmiddel vóór toediening buiten de koelkast bewaren zodat het op kamertemperatuur komt (maximaal 25°C).

Bewaren buiten de koelkast:

Noradrenaline hameln kan ook buiten de koelkast worden bewaard bij een temperatuur tot 25°C voor maximaal **6 maanden**, daarna dient het te worden weggegooid. Eenmaal buiten de koelkast mag dit geneesmiddel niet meer in de koelkast terug worden geplaatst. De bewaarperiode mag niet langer zijn dan de houdbaarheid.

Voor de bewaaromstandigheden van het geneesmiddel na eerste opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de doos

Heldere, kleurloos neutraal 50 ml type I glazen flacon met een grijze, type I broombutylrubberen stop en een afscheurbare aluminium dop.

Verpakkingen bevatten 1, 5 of 10 flacon(s) van 50 ml.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Noradrenaline hameln is al verdund en gebruiksklaar. Het moet worden gebruikt zonder voorafgaande verdunning. Noradrenaline hameln dient te worden gebruikt met een geschikte spuitpomp met aandrijving die het minimale aanbevolen volume nauwkeurig en consistent kan afgeven met een streng gecontroleerde infusiesnelheid, in lijn met de instructies voor dosistitratie toegelicht in rubriek 4.2.

Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt als de oplossing niet helder is en deeltjes bevat of als de flacon niet intact is.

Alleen voor eenmalig gebruik.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Duitsland

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

RVG 126119

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 maart 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST