

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Noradrenaline SUN 0,5 mg/ml oplossing voor infusie in een voorgevulde spuit

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing bevat 1,0 mg noradrenaline tartraat, overeenkomend met 0,5 mg noradrenaline. Elke voorgevulde spuit van 50 ml bevat 50 mg noradrenaline tartraat, overeenkomend met 25 mg noradrenaline.

Hulpstof met bekend effect:

Elke voorgevulde spuit van 50 ml bevat 180 mg (7,82 mmol) natrium. Elke ml bevat 3,6 mg (0,16 mmol) natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie in een voorgevulde spuit

Heldere en kleurloze tot lichtgele steriele oplossing, praktisch vrij van zichtbare deeltjes, geleverd in een voorgevulde spuit van 50 ml.

De pH van de oplossing is 3,0-4,0 en de osmolaliteit is 270-330 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van hypotensieve noodgevallen bij patiënten met shock.

Noradrenaline is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

De concentratie van de noradrenaline SUN 0,5 mg/ml oplossing voor infusie in een voorgevulde spuit is 500 mg/l noradrenalinebase (1000 mg/l noradrenaline tartraat).

De initiële dosis: de initiële dosis van noradrenalinebase ligt gewoonlijk tussen 0,05 en 0,15 microgram/kg/min.

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 mmHg) te krijgen of om een adequate gemiddelde arteriële bloeddruk te bereiken (hoger dan 65–80 mmHg – afhankelijk van de toestand van de patiënt).

Noradrenaline-oplossing voor infusie 500 mg/liter (500 µg/ml) noradrenalinebase					
Gewicht van de patiënt	Dosering (µg/kg/min) noradrenalinebase	Dosering (µg/kg/min) noradrenaline tartraat	Dosering (mg/uur) noradrenalinebase	Dosering (mg/uur) noradrenaline tartraat	Infusiesnelheid (ml/uur)
50 kg	0,05	0,1	0,15	0,3	0,3
	0,1	0,2	0,3	0,6	0,6
	0,25	0,5	0,75	1,5	1,5
	0,5	1	1,5	3	3,0
	1	2	3	6	6,0
60 kg	0,05	0,1	0,18	0,36	0,36
	0,1	0,2	0,36	0,72	0,72
	0,25	0,5	0,9	1,8	1,8
	0,5	1	1,8	3,6	3,6
	1	2	3,6	7,2	7,2
70 kg	0,05	0,1	0,21	0,42	0,42
	0,1	0,2	0,42	0,84	0,84
	0,25	0,5	1,05	2,1	2,1
	0,5	1	2,1	4,2	4,2
	1	2	4,2	8,4	8,4
80 kg	0,05	0,1	0,24	0,48	0,48
	0,1	0,2	0,48	0,96	0,96
	0,25	0,5	1,2	2,4	2,4
	0,5	1	2,4	4,8	4,8
	1	2	4,8	9,6	9,6
90 kg	0,05	0,1	0,27	0,54	0,54
	0,1	0,2	0,54	1,08	1,08
	0,25	0,5	1,35	2,7	2,7
	0,5	1	2,7	5,4	5,4
	1	2	5,4	10,8	10,8

Patiënten met nier- of leverinsufficiëntie

Er is geen ervaring met de behandeling bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

Ouderen

Ouderen zijn zeer gevoelig voor de effecten van sympathomimetica. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van noradrenaline bij ouderen (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van noradrenaline bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Behandelingsduur en monitoring

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

Stopzetten van de behandeling

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

Toedieningsweg

Voor intraveneus gebruik.

Wijze van toediening

Noradrenaline SUN 0,5 mg/ml oplossing voor infusie in een voorgevulde spuit is reeds verdund en klaar voor gebruik. Het moet worden gebruikt zonder voorafgaande verdunning. Het dient te worden toegediend met een geschikte injectiepomp die in staat is om nauwkeurig en consequent het minimale gespecificeerde volume af te geven met een strikt gecontroleerde infusiesnelheid in overeenstemming met de dosistitratie-instructies in bovenstaande tabel. Selecteer 'BD Plastipak®' als de instelling voor de spuit, wanneer u de pomp programmeert voor het infuus.

4.3 Contra-indicaties

- indien het wordt toegediend via een perifere canule en/of perifere ader.
- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwing

Noradrenaline is gecontra-indiceerd bij hypotensieve patiënten bij wie de circulatoire collaps gepaard gaat met hypovolemie, behalve als kortdurende noodmaatregel ter ondersteuning van de bloedtoevoer naar de coronaire en cerebrale arteriën, totdat een behandeling ter vervanging van het bloedvolume kan worden gestart.

Noradrenaline-oplossing is uitsluitend bestemd voor infusie via een centrale veneuze katheter. Als zodanig is het risico van extravasatie en daaropvolgende weefselnecrose zeer beperkt. De infusieplaats moet regelmatig worden gecontroleerd. Indien echter extravasatie optreedt, moet de infusie onmiddellijk worden stopgezet en moet het gebied onverwijd met fentolamine worden geïnfilteerd, nauwlettend op verbetering worden gecontroleerd en opnieuw worden beoordeeld voor verdere behandeling om het ischemische effect om te keren.

Voorzorgen bij gebruik

In het algemeen wordt een voorzichtige beoordeling aanbevolen in de volgende gevallen van hypotensie en hypoperfusie, waarin een verlaging van de dosis noradrenaline nodig kan zijn:

- 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.
- bij patiënten met hypotensie en bij wie coronaire, mesenterische of perifere vasculaire trombose, myocardinfarct of Prinzmetal-angina, is gediagnostiseerd. Bijzondere voorzichtigheid is geboden, omdat noradrenaline de ischemie kan doen toenemen en het infarctgebied kan uitbreiden.
- optreden van hartritmestoornissen tijdens de behandeling met noradrenaline.

Langdurige toediening van een krachtige vasopressor kan resulteren in een plasmavolumedepletie die continu gecorrigeerd dient te worden door een passende vocht- en elektrolytenvervangings therapie. Als de plasmavolumes niet worden gecorrigeerd, kan de hypotensie terugkeren wanneer de infusie van noradrenaline is stopgezet of kan de bloeddruk gehandhaafd blijven met het risico op ernstige perifere en viscerale vasoconstrictie met een afname in de doorbloeding.

Feochromocytoom

Voorzichtigheid moet worden betracht bij het gebruik van noradrenaline bij patiënten met feochromocytoom, omdat dit het risico van noradrenaline-effecten op het hart kan verhogen.

Gesloten kamerhoekglaucoom

Voorzichtigheid moet worden betracht bij het gebruik van noradrenaline bij patiënten met gesloten kamerhoekglaucoom.

Prostaatadenoom

Voorzichtigheid moet worden betracht bij het gebruik van noradrenaline bij patiënten met een prostaatadenoom. Deze patiënten kunnen een verhoogd risico op urineretentie hebben.

Nier- en leverinsufficiëntie

Er is geen ervaring met de behandeling bij patiënten met lever- en nierinsufficiëntie. Omdat de doorbloeding in organen zoals de lever en de nieren kan verminderen, is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van sympathomimetica bij patiënten met lever- en nierinsufficiëntie.

Hyperthyreoïdie of diabetes mellitus

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met hyperthyreoïdie of diabetes mellitus.

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

Dit geneesmiddel bevat 7,82 mmol (of 180 mg) natrium per voorgevulde spuit, wat overeenkomt met 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

Af te raden combinaties

- vluchtige halogene anesthetica: ernstige ventriculaire aritmie (toename in prikkelbaarheid van het hart).
- imipramine antidepressiva: paroxysmale hypertensie met kans op aritmie (remming van het doordringen van sympathomimetica in sympathische vezels).
- serotoninerge-adrenerge antidepressiva: paroxysmale hypertensie met 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, linezolid en methyleenblauw: door extrapolatie van niet-selectieve MAO-remmers, risico op een toename van de vasopressieve werking. Mag uitsluitend worden gebruikt onder nauwgezet medisch toezicht.

Het vasopressoreffect (als gevolg van de adrenerge werking in de vaten) kan worden verminderd door gelijktijdige toediening van een alfablokker (fentolamine mesilaat), terwijl de toediening van een bètablokker (propranolol) 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.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn weinig of geen gegevens beschikbaar over gebruik van noradrenaline door zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit.

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

Noradrenaline SUN wordt niet aanbevolen 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 de lactatie. Noradrenaline wordt echter niet oraal opgenomen, en blootstelling via de moedermelk zal naar verwachting geen nadelige gevolgen hebben voor het zogende kind. Noradrenaline SUN kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van noradrenaline op de vruchtbaarheid.

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

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

Psychische stoornissen

- angst

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 als gevolg van de krachtige vasoconstrictieve werking (kan resulteren in koudheid en bleekheid van de ledematen en het gezicht)

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

- respiratoire insufficiëntie of problemen, dyspneu

Maagdarmstelselaandoeningen

- braken

Nier- en urinewegaandoeningen

- urineretentie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

- lokaal: 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 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

In geval van overdosering kunnen de volgende verschijnselen optreden: cutane vasoconstrictie, decubitus, circulatoire collaps en hypertensie.

In geval van bijwerkingen die verband houden met een te hoge dosering, wordt aanbevolen de dosering zo mogelijk te verlagen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Noradrenaline stimuleert de alfa-receptoren in de bloedvaten, waardoor de bloedvaten samentrekken. Noradrenaline heeft ook effect op bèta-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.

Het pressoreffect verdwijnt 1-2 minuten na stopzetting van de infusie. Er kan tolerantie voor de effecten van noradrenaline ontstaan.

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 SUN.

Absorptie

Na orale toediening wordt noradrenaline snel geïnactiveerd in het maag-darmkanaal, als gevolg van de zeer geringe absorptie via het spijsverteringsstelsel en de 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 infusie. 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 snel uit het plasma geklaard door een combinatie van cellulaire heropname en de stofwisseling. Het passeert de bloed-hersenbarrière niet gemakkelijk.

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 normetanefrine 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 door het COMT wordt gemethyleerd tot 3-methoxy-4-hydroxyfenylethyleenglycol (MOEPG of MHPG). 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 verhoogd zijn bij patiënten met feochromocytomen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De meeste bijwerkingen zijn toe te schrijven aan de sympathomimetica en vloeien voort uit bovenmatige stimulatie van het sympathisch zenuwstelsel via verschillende adrenerge receptoren.

Noradrenaline kan de perfusie van de placenta verminderen en fatale bradycardie bij de foetus induceren. Het kan ook een samentrekkend effect op de zwangere uterus uitoefenen en leiden tot foetale asfyxie in de late zwangerschap.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Dinatriumedetaat (E386)
Butylhydroxyanisol (E320)
Natriumchloride
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden.

Dit geneesmiddel dient na opening direct te worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Eén voorgevulde spuit van 50 ml van cyclisch olefinecopolymeer (COP) met een chloorbutylelastomeer schroefdop en een broombutyl plunjerstop, die 50 ml oplossing voor infusie bevat.

Eén zakje met zuurstofabsorbeerder (gepatenteerd mengsel op ijzerbasis) is inbegrepen in de verpakking.

Elke doos bevat één aluminium omhulsel met daarin één voorgevulde spuit.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Voorgevulde spuiten zijn uitsluitend voor eenmalig gebruik. Gooi ongebruikte inhoud weg.

Noradrenaline SUN is reeds verdund en klaar voor gebruik. Het moet worden gebruikt zonder voorafgaande verdunning. Het dient te worden toegediend met een geschikte injectiepomp die in staat is om nauwkeurig en consequent het minimale gespecificeerde volume af te geven met een strikt gecontroleerde infusiesnelheid in overeenstemming met de dosistitratie-instructies in rubriek 4.2. Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt als de oplossing donkerder dan lichtgeel of bruin van kleur is of als het deeltjes of een precipitaat bevat.

De steriele oplossing mag niet worden gebruikt als deze niet helder is en deeltjes bevat.

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederland

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

RVG 126289

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 december 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST