

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Noradrenaline Kabi 1 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke 1 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 1 mg noradrenaline (norepinephrine) base overeenkomend met 2 mg noradrenalinetartraat (norepinephrinetartraat).

De samenstelling per ampul is weergegeven in de volgende tabel:

| Hoeveelheid<br>concentraat | Hoeveelheid<br>noradrenaline base | Hoeveelheid<br>noradrenalinetartraat |
|----------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|
| 1 ml                       | 1 mg                              | 2 mg                                 |
| 4 ml                       | 4 mg                              | 8 mg                                 |
| 5 ml                       | 5 mg                              | 10 mg                                |
| 8 ml                       | 8 mg                              | 16 mg                                |
| 10 ml                      | 10 mg                             | 20 mg                                |

Bij verdunning volgens de aanbevelingen bevat elke ml 40 microgram noradrenaline base, equivalent aan 80 microgram noradrenalinetartraat.

#### Hulpstof met bekend effect:

Dit geneesmiddel bevat 3,4 mg natrium per ml.

8 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 27,2 mg natrium.

10 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 34 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.

Heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing, praktisch zonder zichtbare deeltjes.

pH: 3,0 - 4,0.

Osmolariteit: ongeveer 300 mOsm/l.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Noradrenaline Kabi 1 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie is aangewezen bij volwassenen voor gebruik als noodmaatregel bij het normaliseren van de bloeddruk in gevallen van acute hypotensie.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

## Volwassenen

Na verdunning zoals aanbevolen in rubriek 6.6 is de uiteindelijke concentratie van de infusieoplossing 40 mg/liter noradrenaline base, wat overeenkomt met 80 mg/liter noradrenalinetartraat.

Sommige artsen kunnen er de voorkeur aan geven om tot andere concentraties te verdunnen. Als andere verdunningen dan 40 mg/l worden gebruikt, controleer de berekening van de infusiesnelheid zorgvuldig voordat met de behandeling wordt begonnen.

### Aanvankelijke infusiesnelheid

De aanvankelijke infusiesnelheid dient tussen 10 ml/uur en 20 ml/uur (0,16 ml/min tot 0,32 ml/min) te liggen. Dit komt overeen met 0,4 mg/uur tot 0,8 mg/uur noradrenaline base (0,8 mg/uur tot 1,6 mg/uur noradrenalinetartraat).

Sommige artsen willen mogelijk starten met een lagere aanvankelijke infusiesnelheid van 5 ml/uur (0,08 ml/min), wat overeenkomt met 0,2 mg/uur noradrenaline base (0,4 mg/uur noradrenalinetartraat).

### Dosistitratie

Zodra er een infuus met noradrenaline is aangelegd, dient de dosis te worden getitreerd in stappen van 0,05 – 0,1 microgram/kg/min noradrenaline, overeenkomstig het waargenomen effect op de bloeddruk. Er bestaan grote individuele verschillen in de dosis die nodig is om een normale druk te bereiken en vast te houden. Het doel moet zijn het tot stand brengen van een lage normale systolische bloeddruk (100-120 mm Hg) of het bereiken van een adequate gemiddelde arteriële bloeddruk (hoger dan 65-80 mm Hg – afhankelijk van de conditie van de patiënt).

Tabel 1 Dosistitratie van noradrenaline oplossing voor infusie

| <b>Noradrenaline infusieoplossing<br/>40 mg/liter (40 microgram/ml) noradrenaline base</b> |                                                      |                                         |                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------|
| Gewicht patiënt                                                                            | Dosering<br>(microgram/kg/min)<br>noradrenaline base | Dosering (mg/uur)<br>noradrenaline base | Infusiesnelheid<br>(ml/uur) |
| 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  |

#### *Duur van de behandeling en controle*

De behandeling met noradrenaline dient te worden voortgezet tot er zonder behandeling een adequate bloeddruk en weefseldoorbloeding gehandhaafd blijven. De patiënt dient gedurende de volledige duur van de noradrenalinetherapie onder zorgvuldige controle te blijven.

Noradrenaline dient te worden toegediend door beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die vertrouwd zijn met het gebruik ervan en de juiste voorzieningen hebben om de patiënt adequaat te monitoren.

#### *Stopzetting van de behandeling*

De infusies dienen geleidelijk afgebouwd te worden en mogen niet abrupt worden stopgezet om acute hypotensie te voorkomen.

#### *lever- of nierinsufficiëntie*

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

#### *Ouderen*

In het algemeen dient het kiezen van de dosis voor oudere patiënten voorzichtig te gebeuren, beginnend aan de onderkant van het dosisbereik, aangezien bij ouderen vaker sprake is van een verminderde lever-, nier- of hartfunctie, andere bijkomende aandoeningen of andere gelijktijdige geneesmiddelen therapie (zie rubriek 4.4).

#### *Pediatrische patiënten*

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

#### Wijze van toediening

##### *Toedieningsweg*

Intraveneus gebruik na verdunning.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6. De infusie dient met een gecontroleerde snelheid te worden toegediend, met behulp van een spuitpomp, een infuuspomp of een druppelteller.

Noradrenaline Kabi dient te worden verdund en dient te worden toegediend via een centraal veneuze katheter. Indien geen centraal veneuze katheter wordt gebruikt, moet het noradrenaline infuus indien mogelijk in een grote vene, in het bijzonder een antecubitale vene, worden toegediend om het risico van ischemische necrose (huid, ledematen) zo klein mogelijk te houden (zie rubriek 4.4 “Extravasatie”).

De techniek van het fixeren van de katheter moet indien mogelijk worden vermeden, omdat de belemmering van de bloedstroom rond de tube stasis en een verhoogde plaatselijke concentratie van het medicijn kan veroorzaken.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Hypotensie als gevolg van een tekort aan circulerend bloedvolume (hypovolemie) (zie rubriek 4.4).
- Niet gebruiken samen met anesthetica zoals cyclopropaan en halothaan, aangezien dit ernstige hartritmestoornissen kan veroorzaken, waaronder ventrikelfibrillatie. Voor interacties, zie rubriek 4.5.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Niet onverdund gebruiken.

Noradrenaline dient niet te worden gegeven aan patiënten met hypotensie door tekorten aan circulerend bloedvolume tenzij als noodmaatregel om de doorbloeding van de kransslagader en de hersenslagader in stand te houden tot therapie ter vervanging van het bloedvolume kan worden afgerond (rubriek 4.3).

Noradrenaline dient te worden gebruikt in combinatie met een geschikte bloedvolumesubstitutie (zie rubriek 4.8).

Als noradrenaline continu wordt toegediend om de bloeddruk in stand te houden zonder bloedvolumesubstitutie, kan het volgende gebeuren: ernstige perifere en viscerale vasoconstrictie, verminderde nierperfusie en urineproductie, slechte systemische circulatie ondanks “normale” bloeddruk, weefselhypoxie en lactaatacidose. De substitutietherapie kan voorafgaand aan en/of gelijktijdig met dit middel worden toegediend; als echter volbloed of bloedplasma is geïndiceerd om het bloedvolume te verhogen, dien dan apart toe (gebruik bij gelijktijdige toediening bijvoorbeeld Y-slangen en aparte containers).

Verlengde toediening van een krachtige vasopressor kan resulteren in een plasmavolumedepletie die continu gecorrigeerd dient te worden door een passende vocht- en elektrolytenvervangingstherapie. Als de plasmavolumes niet worden gecorrigeerd, kan de hypotensie terugkeren wanneer het noradrenaline-infuus wordt stopgezet, of de bloeddruk kan in stand worden gehouden met het risico op ernstige perifere en viscerale vasoconstrictie (bijv. verminderde nierperfusie) met een afname in de doorbloeding en weefselperfusie met daaruit voortvloeiende weefselhypoxie en lactaatacidose en mogelijk ischemisch letsel; gangreen van de ledematen is zelden gemeld.

Tijdens het toedienen van noradrenaline dienen de bloeddruk en toedieningssnelheid regelmatig te worden gecontroleerd om te voorkomen dat er hypertensie optreedt die gepaard kan gaan met bradycardie, hoofdpijn en perifere ischemie, waaronder in zeldzame gevallen gangreen van de ledematen. Extravasatie kan lokale weefselnecrose veroorzaken (zie rubriek ‘Extravasatie’ hieronder).

Er dient extra voorzichtigheid te worden betracht bij patiënten met kransslagadertrombose, mesenterische of perifere veneuze trombose omdat noradrenaline de ischemie kan verergeren en het gebied van het infarct kan vergroten, tenzij de toediening van noradrenaline naar de mening van de behandelend arts noodzakelijk is als levensreddende procedure. Dezelfde voorzichtigheid dient te worden betracht bij patiënten met hypotensie na een myocardinfarct en bij patiënten met angina, met name Prinzmetal-angina, diabetes, hypertensie of hyperthyreoïdie.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met ernstige linkerventrikeldisfunctie geassocieerd met acute hypotensie. Er dient een ondersteunende behandeling te worden opgestart met een diagnostische evaluatie. Noradrenaline dient te worden gereserveerd voor patiënten met cardiogene shock en refractaire hypotensie, in het bijzonder de patiënten zonder verhoogde systemische vaatweerstand.

Het optreden van hartritmestoornissen tijdens de behandeling moet leiden tot een verlaging van de dosering.

Er kunnen hartritmestoornissen ontstaan als noradrenaline wordt gebruikt in combinatie met middelen die het hart sensibiliseren, en de kans hierop is mogelijk groter bij patiënten met hypoxie of hypercapnie.

Het gebruik van pressoraminen met chloroform, enfluraan of andere gehalogeneerde anesthetica kan ernstige hartritmestoornissen veroorzaken. Vanwege de mogelijkheid van een verhoogd risico op ventrikelfibrillatie dient noradrenaline met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die deze middelen of andere middelen die het hart sensibiliseren, krijgen of die last hebben van ernstige hypoxie of hypercapnie (zie rubriek 4.5).

Het gebruik samen met anesthetica zoals cyclopropan en halothaan is gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3).

Noradrenaline dient met extreme voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die MAO-remmers krijgen of binnen 14 dagen na stopzetting van een behandeling met MAO-remmers en bij patiënten die

tricyclische antidepressiva, adrenerge-serotoninerge geneesmiddelen of linezolid krijgen, omdat ernstige, langdurige hypertensie het gevolg kan zijn (zie rubriek 4.5).

Men dient eveneens extra voorzichtig te zijn bij patiënten met leverfalen, een ernstige nierfunctiestoornis, ischemische hartaandoeningen en verhoogde intracraniale druk. Overdoses of gewone doses bij overgevoelige personen (bijv. patiënten met hyperthyreoïdie) kunnen ernstige hypertensie veroorzaken met intense hoofdpijn, fotofobie, stekende retrosternale pijn, bleekheid, hevig zweten en braken. Hypertensie kan uiteindelijk leiden tot acuut longoedeem, aritmie of hartstilstand.

Voorzichtigheid dient te worden betracht bij diabetici aangezien noradrenaline de bloedsuikerspiegel verhoogt (door glycogenolyse in de lever en remming van de insulineafgifte vanuit de alvleesklier).

Ouderen kunnen extra gevoelig zijn voor de effecten van noradrenaline omdat bij ouderen vaker sprake is van aandoeningen die de lever-, nier- of hartfunctie aantasten, andere bijkomende aandoeningen of andere gelijktijdige geneesmiddelentherapie.

Het gebruik van noradrenaline bij kinderen wordt niet aanbevolen (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Noradrenaline dient alleen te worden gebruikt door artsen die vertrouwd zijn met de selectieve indicaties voor het gebruik ervan.

Indien geïndiceerd dient een geschikte vervangingstherapie van bloed of vocht samen met een positie in rugligging met de benen omhoog te worden ingesteld en vastgehouden voorafgaand aan en/of tijdens behandeling met dit product. Wanneer noradrenaline wordt toegediend via infusie dienen de bloeddruk en toedieningssnelheid regelmatig te worden gecontroleerd om hypertensie te voorkomen. Om die reden is het wenselijk de bloeddruk te controleren, om de twee minuten vanaf het moment waarop de toediening is gestart tot de gewenste bloeddruk is verkregen, en daarna om de vijf minuten, als de toediening nog wordt voortgezet. De toedieningssnelheid moet continu in de gaten worden gehouden en de patiënt dient nooit alleen te worden gelaten tijdens de toediening van noradrenaline. Hypertensie kan uiteindelijk leiden tot acuut longoedeem, aritmie of hartstilstand.

Het infuus met noradrenaline dient geleidelijk te worden stopgezet aangezien abrupte stopzetting een catastrofale daling van de bloeddruk kan veroorzaken.

Het vasopressieve effect (als gevolg van de adrenerge werking op de vaten) kan worden gereduceerd door het gelijktijdig toedienen van een alfa-blokker (fentolamine mesilaat), terwijl de toediening van een bèta-blokker (propanolol) kan leiden tot een afname van het stimulerend effect van het product op het hart en een toename van het hypertensief effect (door reductie van arteriolaire dilatatie), als gevolg van bèta-1 adrenerge stimulatie.

#### Extravasatie

De infusieplaats dient regelmatig te worden gecontroleerd op een goede doorstroming. Voorzichtigheid dient te worden betracht om extravasatie van noradrenaline naar de weefsels te voorkomen, aangezien dit, door de vasoconstrictieve werking van het geneesmiddel, lokale necrose kan veroorzaken. Het wit kleuren van het verloop van de geïnfundeerde ader, soms zonder duidelijke extravasatie, is toegeschreven aan constrictie van de *vasa vasorum* met een verhoogde permeabiliteit van de vaatwand, met enige lekkage tot gevolg. In zeldzame gevallen kan dit proces zich verder ontwikkelen tot oppervlakkige schilfering, met name tijdens infusie in de aderen van de benen bij oudere patiënten of bij patiënten die lijden aan oblitererende vaatziekten. Als de huid rond de geïnfundeerde ader wit kleurt, dient het regelmatig afwisselen van de infusieplaats te worden overwogen zodat de effecten van de lokale vasoconstrictie kunnen afnemen.

Occlusieve vaatziekten (b.v. atherosclerose, arteriosclerose, diabetische endarteritis, ziekte van Buerger) komen vaker voor in de onderste extremiteit dan in de bovenste; vermijd derhalve de aders van het been bij oudere patiënten of bij patiënten die aan dergelijke aandoeningen lijden.

#### *BELANGRIJK – Antidotum voor ischemie door extravasatie*

Om schilfering en necrose in gebieden waarin extravasatie heeft plaatsgevonden te voorkomen, dient het gebied zo snel mogelijk geïnfiltrerd te worden met 10 ml tot 15 ml zoutoplossing met daarin 5 mg tot 10

mg fentolamine, een adrenerg blokkerend middel. Er dient een injectiespuit met een dunne hypodermische naald te worden gebruikt waarbij de oplossing vrij in het gebied wordt geïnfilteerd, dat makkelijk te herkennen is doordat het er koud, hard en bleek uit ziet. Een sympathetische blokkade met fentolamine veroorzaakt directe en zichtbare lokale hyperemische veranderingen als het gebied binnen 12 uur geïnfilteerd wordt. Fentolamine dient zo snel mogelijk nadat de extravasatie wordt opgemerkt, te worden gegeven en het infuus dient te worden stopgezet.

#### Natrium

Dit middel bevat 3,4 mg natrium per ml, overeenkomend met 0,17% 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**

Niet aan te raden combinaties

- Gehalogeneerde vluchtige anesthetica: ernstige ventriculaire aritmie (verhoogde cardiale prikkelbaarheid) (zie rubrieken 4.3 en 4.4).
- Antidepressiva met imipramine: paroxysmale hypertensie met de mogelijkheid van aritmie (remming van de opname van sympathomimetica in de sympatische vezels).
- Serotoninerge-adrenerge antidepressiva: paroxysmale hypertensie met de mogelijkheid van aritmie (remming van de opname van sympathomimetica in de sympatische vezels).
- Digitalis glycosiden.
- Levodopa.
- Chloorfeniraminehydrochloride, tripeleennaminehydrochloride en desipramine: verhogen de toxiciteit van noradrenaline significant.
- Antihistaminica, aangezien sommige de opname van catecholaminen door de perifere weefsels kunnen blokkeren en de toxiciteit van geïnjecteerd noradrenaline kunnen verhogen.

Combinaties waarvoor voorzorgen bij gebruik nodig zijn en een nauwgezette medische supervisie (zie rubriek 4.4)

- Niet-selectieve monoamineoxidase- (MAO-) remmers: toename van de vasopressieve werking van het sympathicomimeticum die normaal gesproken matig is.
- Selectieve MAO-A-remmers: door extrapolatie van niet-selectieve MAO-remmers, risico op toename van de vasopressieve werking.
- Linezolid: door extrapolatie van niet-selectieve MAO-remmers, risico op toename van de vasopressieve werking.

De effecten van noradrenaline kunnen versterkt worden door guanethidine, guanadrel, reserpine, methyl dopa of tricyclische antidepressiva, amfetamine, doxapram, mazindol en rauwolfia-alkaloïden.

Voorzichtigheid is vereist als noradrenaline samen met alfa- en bèta-blokkers wordt gebruikt aangezien dit kan leiden tot ernstige hypertensie.

Voorzichtigheid is vereist wanneer noradrenaline samen met de volgende geneesmiddelen wordt gebruikt aangezien de effecten op het hart hierdoor versterkt kunnen worden: schildklierhormonen, hartglycosiden, antiaritmica.

Ergotalkaloïden (co-dergocrine mesilaat, ergotamine, dihydro-ergotamine, ergometrine, methylelrgometrine en methysergide) of oxytocine kunnen de vasopressieve en vasoconstrictieve effecten versterken.

Gelijktijdige toediening van propofol en noradrenaline kan leiden tot het propofolinfusiesyndroom.

Desmopressine of vasopressine: het antidiuretische effect ervan wordt verlaagd.

Lithium verlaagt het effect van noradrenaline.

Noradrenaline infusieoplossingen mogen niet gemengd worden met andere geneesmiddelen (met uitzondering van de geneesmiddelen die vermeld zijn in rubriek 6.6).

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### Zwangerschap

Noradrenaline kan de perfusie van de placenta verminderen en 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. Deze mogelijke risico's voor de foetus dienen daarom te worden afgewogen tegen het mogelijke voordeel voor de moeder.

##### Borstvoeding

Het is niet bekend of dit geneesmiddel in de moedermelk wordt uitgescheiden. Borstvoeding wordt in het algemeen niet geadviseerd bij gebruik van noradrenaline als noodbehandeling van acute hypotensie.

##### Vruchtbaarheid

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd waarin vruchtbaarheidsgegevens over noradrenaline werden verzameld.

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

Er is geen informatie beschikbaar. Om die reden worden autorijden en het bedienen van machines niet aanbevolen.

#### 4.8 Bijwerkingen

In tabel 2 staan de bijwerkingen vermeld waar patiënten last van kregen na behandeling met noradrenaline. Deze gegevens zijn grotendeels afkomstig van spontane meldingen, en omdat het vaak lastig is de frequentie van spontane meldingen te berekenen, is de frequentie van de vermelde bijwerkingen 'niet bekend' (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). De bijwerkingen staan per systeem/orgaanklasse (SOC) vermeld in afnemende volgorde van frequentie.

Tabel 2 Bijwerkingen gemeld met noradrenaline via spontane meldingen

| Systeem/orgaanklasse (SOC)                                | Bijwerkingen                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Psychische stoornissen                                    | Angst, insomnia, verwardheid, zwakte, psychotische toestand                                                                                                                                                                                                                                     |
| Zenuwstelselaandoeningen                                  | Voorbijgaande hoofdpijn, tremor                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Oogaandoeningen                                           | Acuut glaucoom (zeer frequent bij patiënten met een anatomische predispositie en een afsluiting van de iridocorneale hoek).                                                                                                                                                                     |
| Hartaandoeningen                                          | Bradycardie <sup>1</sup> , aritmie, elektrocardiogramverandering, tachycardie, cardiogene shock, stresscardiomyopathie, hartkloppingen, toename in de contractiliteit van de hartspier als gevolg van de bèta-adrenerge werking op het hart (inotroop en chronotroop), acute hartinsufficiëntie |
| Bloedvataandoeningen                                      | Hypertensie (zie rubriek 4.4), perifere ischemie <sup>2</sup> waaronder gangreen van de ledematen, plasmavolumedepletie bij langer gebruik                                                                                                                                                      |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | Dyspneu, ademhalingsmoeilijkheden of -insufficiëntie                                                                                                                                                                                                                                            |
| Maagdarmsstelselaandoeningen                              | Misselijkheid, braken                                                                                                                                                                                                                                                                           |

|                                                       |                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Huid - en onderhuidaandoeningen                       | Bleekheid, scarificatie van de huid, blauwachtige kleur van de huid, opvliegers of roodheid van de huid, huiduitslag, netelroos of jeuk |
| Nier- en urinewegaandoeningen                         | Urineretentie                                                                                                                           |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Extravasatie, injectieplaatsnecrose                                                                                                     |

<sup>1</sup> Bradycardie, waarschijnlijk als reactie op een stijging van de bloeddruk

<sup>2</sup> Ischemie als gevolg van een krachtige vasoconstrictieve werking en weefselhypoxie

Hypertensie kan voorkomen, en kan gepaard gaan met bradycardie, hoofdpijn en perifere ischemie, waaronder gangreen van de ledematen.

De constante toediening van een vasopressor om de bloeddruk in stand te houden zonder bloedvolumesubstitutie kan de volgende symptomen veroorzaken (zie rubriek 4.4):

- ernstige perifere en viscerale vasoconstrictie
- afname van de doorbloeding van de nieren
- afname van de urineproductie
- hypoxie
- toename van de serumconcentraties van lactaat.

#### 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](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

### Symptomen

Overdosering kan resulteren in ernstige hypertensie, reflex-bradycardie, duidelijke toename in perifere weerstand en afname van het hartminuutvolume. Deze symptomen kunnen gepaard gaan met intense hoofdpijn, cerebrale bloeding, fotofobie, retrosternale pijn, bleekheid, koorts, hevig zweten, longoedeem en braken.

### Behandeling

In geval van een onbedoelde overdosering, zoals blijkt uit een bovenmatige bloeddrukstijging, dient u het gebruik van het geneesmiddel stop te zetten tot de conditie van de patiënt zich stabiliseert.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

### Werkingsmechanisme

De vasculaire effecten in de doses die gewoonlijk klinisch worden gebruikt, zijn het gevolg van de gelijktijdige stimulatie van alfa- en bèta-adrenerge receptoren in het hart en het bloedvatstelsel. Behalve bij het hart werkt deze vooral op de alfa-receptoren.

### Farmacodynamische effecten

Dit leidt tot een toename van de kracht en (bij afwezigheid van vagale remming) van de snelheid van de myocardcontractie. De perifere weerstand neemt toe en de diastolische en systolische druk zijn verhoogd.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

De bloeddrukverhoging kan een reflexmatige daling van de hartfrequentie veroorzaken.

Vasoconstrictie kan resulteren in een verminderde bloedstroom in nieren, lever, huid en gladde spieren.

Lokale vasoconstrictie kan hemostase en/of necrose veroorzaken.

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

## **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 Kabi 1 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie.

### Absorptie

- Onderhuids: Slecht
- Oraal: Noradrenaline wordt na orale toediening snel geïnactiveerd in het maagdarmkanaal.
- Na intraveneuze toediening heeft noradrenaline 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

- Methylering door catechol-O-methyltransferase
- Desaminering door monoamineoxydase (MAO)
- De primaire metaboliet van beiden is 4-hydroxy-3-methoxy-amandelzuur
- 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. Tot 16% van de intraveneuze dosis wordt onveranderd uitgescheiden in de urine samen met gemethyleerde en gedesamineerde metabolieten in vrije en geconjugeerde vormen.

### Pediatrische patiënten

Er zijn geen gegevens uit farmacokinetische onderzoeken over ervaring in de pediatrie leeftijdsgroepen beschikbaar.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

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

Noradrenaline kan de perfusie van de placenta verminderen en 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**

Natriumchloride

Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)

Zoutzuur (voor pH-aanpassing)

Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Noradrenaline Kabi mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

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

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

#### *Houdbaarheid na opening van de ampul*

Eenmaal geopend dient de verdunde oplossing onmiddellijk te worden bereid.

#### *Houdbaarheid na verdunning*

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 24 uur bij 25°C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartijden tijdens gebruik en bewaaromstandigheden voor gebruik en deze mogen normaal gesproken niet langer zijn dan 24 uur bij een temperatuur van 2 tot 8°C, tenzij verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C.

De ampullen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Type I transparante glazen ampullen met:

1 ml concentraat (in verpakkingen van 5, 10 of 50 ampullen);

4 ml, 5 ml, 8 ml en 10 ml concentraat (elk in verpakkingen van 5 of 10 ampullen).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

De oplossing dient voor gebruik visueel geïnspecteerd te worden. De oplossing mag niet worden gebruikt als de oplossing een bruine kleur heeft of zichtbare deeltjes/vaste deeltjes bevat.

#### *Instructies voor het verdunnen:*

Voeg 2 ml concentraat toe aan 48 ml verdunningsmiddel voor toediening met de spuitpomp, of voeg 20 ml concentraat toe aan 480 ml verdunningsmiddel voor toediening met een druppelteller. In beide gevallen is de uiteindelijke concentratie van de infusieoplossing 40 mg/liter noradrenaline base (wat overeenkomt met 80 mg/liter noradrenaline tartraat). Er mogen ook andere verdunningen dan 40 mg/liter noradrenaline base worden gebruikt. Als er andere verdunningen dan 40 mg/liter noradrenaline base worden gebruikt, controleer de berekening van de infusiesnelheid dan zorgvuldig voordat u met de behandeling begint.

De volgende verdunningsmiddelen kunnen worden gebruikt:

- natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) met glucose 50 mg/ml (5%) oplossing.
- glucose 50 mg/ml (5%) oplossing
- natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing

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

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

Fresenius Kabi Nederland BV  
Amersfoortseweg 10E  
3712 BC Huis ter Heide  
Nederland

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

RVG 126715

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 mei 2021

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.3: 2 december 2021