

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Noradrenaline Kalceks 1 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat noradrenalinetartraat overeenkomend met 1 mg noradrenaline.

Elke ampul met 2 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat noradrenalinetartraat overeenkomend met 2 mg noradrenaline.

Elke ampul met 4 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat noradrenalinetartraat overeenkomend met 4 mg noradrenaline.

Elke ampul met 5 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat noradrenalinetartraat overeenkomend met 5 mg noradrenaline.

Elke ampul met 8 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat noradrenalinetartraat overeenkomend met 8 mg noradrenaline.

Elke ampul met 10 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat noradrenalinetartraat overeenkomend met 10 mg noradrenaline.

Bij verdunning volgens de aanbevelingen bevat elke ml een hoeveelheid noradrenalinetartraat die overeenkomt met 40 microgram noradrenaline.

Hulpstof met bekend effect

8 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 26,4 mg (of 1,12 mmol) natrium.

10 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 33 mg (of 1,40 mmol) natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat).

Heldere, kleurloze of gelige oplossing praktisch zonder zichtbare deeltjes.

pH-bereik tussen 3,0 en 4,0.

Osmolaliteit van ongeveer 260-310 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Noradrenaline Kalceks 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

Voeg 2 ml Noradrenaline Kalceks toe aan 48 ml glucose 50 mg/ml (5%) (of andere in rubriek 6.6 genoemde oplossingen voor verdunning) voor toediening met de spuitpomp. De uiteindelijke concentratie van de infusieoplossing is 80 mg/liter noradrenalinetartraat overeenkomend met

40 mg/liter noradrenaline. Als er andere verdunningen worden gebruikt, controleer de berekening dan zorgvuldig voordat u de behandeling begint.

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 0,8 mg/uur tot 1,6 mg/uur noradrenalinetartraat (of 0,4 mg/uur tot 0,8 mg/uur noradrenaline).

Dosistitratie

Zodra er een infuus met noradrenaline is aangelegd, dient de dosis te worden getitreerd 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

Noradrenaline infusieoplossing 40 mg/liter (40 microgram/ml) noradrenaline			
Gewicht patiënt	Dosering (microgram/kg/min) noradrenaline	Dosering (mg/uur) noradrenaline	Infusiesnelheid (ml/uur)
40 kg	0,05	0,12	3,0
	0,1	0,24	6,0
	0,25	0,60	15,0
	0,5	1,2	30,0
	1	2,4	60
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.

Verminderde lever- of nierfunctie

Er is geen ervaring met de behandeling van patiënten met een verminderde lever- of nierfunctie.

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 geneesmiddeltherapie.

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.

Noradrenaline Kalceks dient te worden verdund en dient te worden toegediend via een centraal veneuze katheter. De infusie dient met een gecontroleerde snelheid te worden toegediend, met behulp van een spuitpomp, een infuuspomp of een druppelteller.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Hypotensie door een tekort aan circulerend bloedvolume (hypovolemie).

Niet gebruiken met anesthetica zoals cyclopropan en halothaan. Voor interacties, zie rubriek 4.5.

Het gebruik van pressoraminen tijdens het gebruik van anesthetica zoals cyclopropan of halothaan kan ernstige hartritme stoornissen 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.

De toediening in de aderen van de onderste ledematen bij ouderen en patiënten met occlusieve ziekten als gevolg van mogelijke vasoconstrictie dient te worden vermeden (zie rubriek 4.4).

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.

Noradrenaline dient te worden gebruikt in combinatie met een geschikte bloedvolumesubstitutie.

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).

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 behandeling met noradrenaline is stopgezet of kan de bloeddruk gehandhaafd blijven 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).

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.

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 (zie rubriek 4.8).

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 geneesmiddelen therapie.

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.

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.

BELANGRIJK – Antidotum voor ischemie door extravasatie

Om schilfering en necrose in gebieden waarin extravasatie heeft plaatsgevonden te voorkomen, dient het gebied zo snel mogelijk geïnfiltreerd 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 geïnfiltreerd, dat makkelijk te herkennen is doordat het er koud, hard en bleek uitziet. Een sympathetische blokkade met fentolamine veroorzaakt directe en zichtbare lokale hyperemische veranderingen als het gebied binnen 12 uur geïnfiltreerd wordt. Fentolamine dient zo snel mogelijk nadat de extravasatie wordt opgemerkt, te worden gegeven en het infuus dient te worden stopgezet.

Hulpstoffen

De ampullen met daarin 1 ml, 2 ml, 4 ml of 5 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevatten minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ampul, dat wil zeggen dat ze in wezen ‘natriumvrij’ zijn.

Elke ampul met daarin 8 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 26,4 mg (1,12 mmol) natrium, overeenkomend met 1,32% van de door de WHO maximale aanbevolen dagelijkse hoeveelheid van 2 g natrium voor een volwassene.

Elke ampul met daarin 10 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 33 mg (1,40 mmol) natrium, overeenkomend met 1,65% van de door de WHO maximale aanbevolen dagelijkse hoeveelheid 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).
- 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.

Het gebruik van pressoraminen met cyclopropan, halothaan, 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.

Combinaties waarvoor voorzorgen bij gebruik nodig zijn

- Niet-selectieve monoamineoxidase- (MAO-) remmers: toename van de vasopressieve werking van het sympathicomimeticum die normaal gesproken matig is. Mag alleen worden gebruikt onder nauwgezet medisch toezicht.
- Selectieve MAO-A-remmers: door extrapolatie van niet-selectieve MAO-remmers, risico op toename van de vasopressieve werking. Mag alleen worden gebruikt onder nauwgezet medisch toezicht.
- Linezolid: door extrapolatie van niet-selectieve MAO-remmers, risico op toename van de vasopressieve werking. Mag alleen worden gebruikt onder nauwgezet medisch toezicht.

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.

De effecten van noradrenaline kunnen versterkt worden door guanethidine, guanadrel, reserpine, methyldopa 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, methylergometrine 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. Omdat veel geneesmiddelen in de moedermelk worden uitgescheiden, dient voorzichtigheid te worden betracht als noradrenaline wordt toegediend aan een vrouw die borstvoeding geeft.

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, insomnie, verwardheid, zwakte, psychotische toestand
Zenuwstelselaandoeningen	Voorbijgaande hoofdpijn, tremor
Hartaandoeningen	Bradycardie ¹ , aritmie, elektrocardiogramverandering, tachycardie, cardiogene shock, stress-cardiomyopathy, hartkloppingen, toename in de contractiliteit van de hartspier als gevolg van de bèta-adrenerge werking op het hart (inotroop en chronotroop)
Bloedvataandoeningen	Hypertensie, perifere ischemie ² waaronder gangreen van de ledematen, plasmavolumedepletie bij langer gebruik, ischemisch letsel door een krachtige vasoconstrictieve werking kan leiden tot koude en bleke ledematen
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
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Dyspneu
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Extravasatie, injectieplaatsnecrose

¹ Bradycardie, waarschijnlijk als reactie op een stijging van de bloeddruk

² Ischemie als gevolg van een krachtige vasoconstrictieve werking en weefselhypoxie

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

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

In geval van overgevoeligheid of een overdosis, kunnen de volgende effecten zich vaker voordoen: hypertensie, fotofobie, retrosternale pijn, pijn in de keelholte, bleekheid, hevig zweten en braken.

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 (propranolol) 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.

Verlengde 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 het noradrenaline-infuus wordt stopgezet, of de bloeddruk kan in stand worden gehouden met het risico op ernstige perifere en viscerale vasoconstrictie met een afname in de doorbloeding.

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

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

Overdosering kan resulteren in hoofdpijn, 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

Noradrenaline heeft een zeer krachtige werking op alfareceptoren en een meer gematigd effect op bèta-1-receptoren. Noradrenaline veroorzaakt gegeneraliseerde vasoconstrictie, behalve op de coronaire vaten die het indirect verwijdt door de zuurstofinname te vergroten. 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.

De vasculaire effecten van noradrenaline in de gebruikelijke doses zijn het klinisch gevolg van de simultane stimulatie van alfa- en bèta-adrenerge receptoren in het hart- en vaatstelsel. Behalve in het

hart, vindt de werking hoofdzakelijk plaats op de alfa-receptoren. 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.

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 Kalceks 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 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

Zoutzuur (voor pH-aanpassing)

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopend

1 ml, 2 ml: 18 maanden

4 ml, 5 ml, 8 ml, 10 ml: 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 48 uur bij 25°C en 2-8°C bij verdunning tot 4 mg/liter en 40 mg/liter noradrenaline in natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing of glucose 50 mg/ml (5%) oplossing, of natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) met glucose 50 mg/ml (5%) oplossing.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient de verdunde oplossing 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 mag de bewaartijd 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

1 ml, 2 ml, 4 ml, 5 ml, 8 ml of 10 ml oplossing in kleurloos glazen ampullen met One Point Cut (OPC). De ampullen zijn verpakt in folie en in een kartonnen doos geplaatst.

Verpakkingsgrootten: 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. Ongebruikte oplossing weggooien.

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

Gebruik de oplossing voor infusie niet als deze een bruine kleur heeft.

Verdunnen voor gebruik met:

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

Voeg 2 ml concentraat toe aan 48 ml glucose 50 mg/ml (5%) oplossing (of een van de andere bovengenoemde oplossingen voor verdunning) voor toediening met de spuitpomp, of voeg 20 ml concentraat toe aan 480 ml glucose 50 mg/ml (5%) oplossing (of een van de andere bovengenoemde oplossingen voor verdunning) voor toediening met een druppelteller. In beide gevallen is de uiteindelijke concentratie van de infusieoplossing 40 mg/liter noradrenaline (wat overeenkomt met 80 mg/liter noradrenalinetartraat). Er mogen ook andere verdunningen dan 40 mg/liter noradrenaline worden gebruikt (zie rubriek 4.2). Als er andere verdunningen dan 40 mg/liter noradrenaline worden gebruikt, controleer de berekening van de infusiesnelheid dan zorgvuldig voordat u met de behandeling begint.

Het product is verenigbaar met polyvinylchloride (PVC), ethylvinylacetaat (EVA) of polyethyleen (PE) infuuszakken.

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

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

AS KALCEKS
Krustpils iela 71E
Rīga LV-1057
Letland
Tel.: +371 67083320
E-mail: kalceks@kalceks.lv

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

RVG 125098

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 5 mei 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.3: 7 juli 2022