

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Noradrenaline CF 1 mg/ml, concentraat voor oplossing voor infusie	RVG 50833	
Noradrenaline tartrate equivalent to 1 mg/ml noradrenaline		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 1 van 6

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Noradrenaline CF 1 mg/ml, concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Noradrenaline CF 1 mg/ml bevat noradrenalinewaterstoftartraat overeenkomend met 1 mg noradrenaline per ml vloeistof.

Hulpstof met bekend effect: 0,1 mg natriummetabisulfiet per ml vloeistof. Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.

Heldere oplossing, vrij of nagenoeg vrij van deeltjes, kleurloos of met een lichte kleur.
De pH is 3,4 – 4,4.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Adjuvans bij acute hypotensie ten gevolge van shock.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Wijze van toediening

Intraveneus als infusie. Noradrenaline mag niet subcutaan of intramusculair worden toegediend.

Dosering bij shock

Bereid een oplossing van 4 mg/l noradrenaline in glucoseoplossing (5%).

Begindosering: 8 - 12 microgram/ minuut.

Onderhoudsdosering: 2 - 4 microgram/ minuut.

Pas de concentratie van de oplossing zo nodig aan op geleide van de vochtbalans.
Infusies mogen niet plotseling worden gestaakt, maar moeten geleidelijk worden verminderd, ter voorkoming van een plotselinge sterke bloeddrukdaling.

4.3 Contra-indicaties

- algemene anesthesie met cyclopropan, halothaan of andere gehalogeneerde koolwaterstoffen, vanwege de kans op aritmieën.
- zwangerschap, vanwege het sterk contraherend effect op de zwangere uterus.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2014-11	Authorisation	Disk: NB/061116	Rev. 7.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Noradrenaline CF 1 mg/ml, concentraat voor oplossing voor infusie	RVG 50833	
Noradrenaline tartrate equivalent to 1 mg/ml noradrenaline		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 2 van 6

- overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- overgevoeligheid voor sulfiet in de anamnese.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Noradrenaline CF 1 mg/ml moet met voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten die overgevoelig kunnen zijn voor de effecten van het middel, speciaal bij patiënten met hyperthyreoïdie of hypertensie.

Het middel dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met hart- en vaatziekten zoals ischemische hartziekte, aritmie of tachycardie en oclusieve vaataandoeningen, waaronder arteriosclerose of aneurysma. Angineuze pijn kan worden verergerd in angina pectoris patiënten (zie rubriek 4.8).

Het wordt geadviseerd de infusieplaats regelmatig te controleren en gedurende de infusie regelmatig de bloeddruk te controleren, speciaal bij de aanpassing van de infusiesnelheid. De bloeddruk moet niet meer worden verhoogd dan het normotensieve niveau.

Tijdens toediening van noradrenaline dient men constant bedacht te zijn op een afname van de bloedtoevoer naar vitale organen (zie rubriek 4.8).

Vanwege de kans op flebitis dient noradrenaline bij voorkeur via een grote vene te worden toegediend, bijvoorbeeld via de fossa antecubitalis.

Indien extravasatie optreedt kan ischemische necrose van de huid optreden.

Injectie in de beenvenen moet worden vermeden, in het bijzonder bij ouderen, bij aandoeningen van het perifere vaatstelsel in de onderste extremiteiten, diabetes mellitus en de ziekte van Bürger. Na extravasatie zo snel mogelijk 5 - 10 mg fentolamine in 10 - 15 ml NaCl-oplossing in het gebied infiltreren.

Noradrenaline CF 1 mg/ml bevat sulfiet.

Dit kan in zeldzame gevallen ernstige overgevoelighedsreacties en bronchospasme veroorzaken (zie rubriek 4.8).

Noradrenaline CF 1 mg/ml bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per dosis. Dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Tricyclische antidepressiva versterken het bloeddrukverhogend effect van noradrenaline.

Het bloeddrukverhogend effect van noradrenaline wordt ook versterkt door guanethidine, bethanidine en verwante verbindingen.

MAO-remmers potentiëren de werking van noradrenaline.

Een ernstige hypertensieve reactie is waargenomen bij patiënten die met een duidelijke hypotensie reageerden op het gebruik van MAO-remmers.

Bij gelijktijdig gebruik van niet selectieve β -blokkerende sympathicolytica met noradrenaline kan het overgebleven α -effect hypertensie en bradycardie veroorzaken.

Met name cyclopropan, halothaan en enfluraan sensibiliseren het hart voor catecholamines, voorzichtigheid is derhalve geboden met het intraveneus toedienen van noradrenaline tijdens de anesthesie.

Noradrenaline moet met terughoudendheid worden toegediend aan gedigitaliseerde patiënten, omdat de combinatie van digitalis en noradrenaline ectopische aritmische activiteit kan veroorzaken.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2014-11	Authorisation	Disk: NB/061116	Rev. 7.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Noradrenaline CF 1 mg/ml, concentraat voor oplossing voor infusie	RVG 50833	
Noradrenaline tartrate equivalent to 1 mg/ml noradrenaline		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 3 van 6

α -Adrenoceptor blokkerende middelen verminderen de vasopressieve werking van noradrenaline. In verband met additieve effecten en toenemende toxiciteit mag noradrenaline niet gecombineerd worden met andere sympathicomimetica.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Over het gebruik van noradrenaline in de zwangerschap bij de mens zijn onvoldoende gegevens bekend om de mogelijke schadelijkheid te kunnen beoordelen.

Bij gebruik tijdens de zwangerschap kan noradrenaline sterke uteruscontractie en foetale hypoxie door verminderde placentaire doorbloeding veroorzaken. Het gebruik van dit middel tijdens de zwangerschap wordt daarom ontraden.

Noradrenaline passeert gemakkelijk de placenta.

Borstvoeding

Over de excretie in moedermelk zijn onvoldoende gegevens bekend. Over gebruik tijdens de lactatie zijn onvoldoende gegevens bekend.

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

Er zijn geen gegevens bekend over de invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken. Een effect is echter niet te verwachten.

4.8 Bijwerkingen

Onderstaande bijwerkingen kunnen voorkomen. De frequentie is niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Immuunsysteemaandoeningen

Anafylactische shock, vooral bij astmapatiënten, bij overgevoeligheid voor sulfiet in de anamnese (zie rubriek 4.4)

Endocriene aandoeningen

Zwelling van de schildklier

Psychische stoornissen

Angst, rusteloosheid, slapeloosheid

Zenuwstelselaandoeningen

Hoofdpijn, tremor, duizeligheid

Hartaandoeningen

Precordiale pijn, palpitaties, bradycardie, fatale hartritmestoornissen, fatale myocarditis (bij langdurig gebruik bij ernstige shock), stresscardiomyopathie (bij hoge doseringen), kransslagaderspasme, myocardinfarct (zie rubriek 4.4)

Bloedvataandoeningen

Bleekheid, bloedingen (bij langdurig gebruik bij ernstige shock)

Ademhalingstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Department of Regulatory Affairs	Date: 2014-11	Authorisation	Disk: NB/061116	Rev. 7.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Noradrenaline CF 1 mg/ml, concentraat voor oplossing voor infusie	RVG 50833	
Noradrenaline tartrate equivalent to 1 mg/ml noradrenaline		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 4 van 6

Bronchospasmen (vooral bij astmapatiënten, bij overgevoeligheid voor sulfiet in de anamnese), ademhalingsmoeilijkheden, apnoe

Maagdarmstelselaandoeningen

Maagdarmstelselnecrose (bij langdurig gebruik bij ernstige shock) (zie rubriek 4.4)

Lever- en galaandoeningen

Necrose van de lever (bij langdurig gebruik bij ernstige shock) (zie rubriek 4.4)

Huid- en onderhuidaandoeningen

Oedeem (bij langdurig gebruik bij ernstige shock)

Nier- en urinewegaandoeningen

Necrose van de nieren (bij langdurig gebruik bij ernstige shock) (zie rubriek 4.4)

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zwakheid, weefselnecrose op de injectieplaats (ook zonder duidelijke extravasatie)

4.9 Overdosering

Overdosering kan leiden tot fotofobie, hevig transpireren, braken, retrosternale of faryngeale pijn, ernstige hypertensie, cerebrale bloeding en convulsies. Zware hoofdpijn kan het gevolg zijn van hypertensie.

De hypertensieve en vasoconstrictieve effecten van noradrenaline kunnen worden behandeld met parenterale toediening van de snel werkzame α -adrenerge blokkeerder fentolamine (5 - 10 mg).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: sympaticomimetica; ATC-code: C01CA03

Noradrenaline is een direct werkend sympaticomimeticum met α - en β -adrenerge receptorstimulerende eigenschappen.

Noradrenaline heeft een overwegend α -sympathicomimetisch effect met tevens werking op de β_1 -receptoren en nauwelijks effect op de β_2 -receptoren.

Noradrenaline bestaat uit een l- en d-isomeer, waarvan het l-noradrenaline de meer actieve isomeer is.

De belangrijkste effecten waargenomen na intraveneuze toediening van noradrenaline zijn:

- 1) cardiale effecten: afname hartfrequentie, verminderde of ongewijzigde cardiale output en toename van slagvolume en coronaire doorbloeding.
Kan aritmieën induceren.
- 2) effecten op bloeddruk: toename van diastolische en systolische bloeddruk en pulmonaire bloeddruk.
- 3) effecten op perifere circulatie: toename van totale perifere weerstand, afname doorbloeding van hersenen, skeletspieren, lever, nieren en huid en verminderde of onveranderde doorbloeding van splanchnicusgebied.
- 4) metabole effecten: ongewijzigd zuurstofverbruik, bloedglucose- en bloedmelkzuurgehalte bij normale dosering en toename van deze metabole effecten bij hoge doseringen.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2014-11	Authorisation	Disk: NB/061116	Rev. 7.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Noradrenaline CF 1 mg/ml, concentraat voor oplossing voor infusie	RVG 50833	
Noradrenaline tartrate equivalent to 1 mg/ml noradrenaline		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 5 van 6

- 5) respiratoire effecten: toename ademhaling, geen of weinig relaxatie van bronchiaal musculatuur en bronchodilatatie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Noradrenaline is ineffectief na orale toediening ten gevolge van enzymatische degradatie in de darm en first-pass metabolisme in de lever.

Na subcutane toediening wordt het slecht geabsorbeerd door locale vasoconstrictie.

Vanwege de slechte absorptie ten gevolge van sterke vasoconstrictie na subcutane en intramusculaire toediening wordt noradrenaline uitsluitend als intraveneus infuus toegediend.

De bloeddrukverhogende werking treedt na intraveneuze toediening snel in en houdt op binnen 1 - 2 minuten na stopzetten van het infuus.

Na intraveneuze toediening wordt noradrenaline snel geïnactiveerd door opname en metabolisme in sympatische zenuwuiteinden, door diffusie en enzymatische omzetting in de lever.

Noradrenaline wordt in de lever en andere weefsels door methylering met COMT (catechol-O-methyltransferase) en oxidatieve deaminering met MAO (mono-amine oxidase) omgezet in 4-hydroxy-3-methoxy-amandelzuur en na conjugatie met zwavelzuur of glucuronzuur met de urine uitgescheiden, voornamelijk als ethersulfaten en in mindere mate als glucuroniden. Slechts een zeer kleine hoeveelheid wordt onveranderd uitgescheiden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet bekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride, natriummetabisulfiet (E223), natriumedetaat, natriumhydroxide (E524), water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

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

Noradrenaline CF 1 mg/ml is verpakt in ampullen van kleurloos glas (glastype I) van 1, 2 of 5 ml, verpakt per 10, 50 of 100 ampullen in een kartonnen doos.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2014-11	Authorisation	Disk: NB/061116	Rev. 7.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Noradrenaline CF 1 mg/ml, concentraat voor oplossing voor infusie	RVG 50833	
Noradrenaline tartrate equivalent to 1 mg/ml noradrenaline		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 6 van 6

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Centrafarm B.V.
Nieuwe Donk 3
4879 AC Etten-Leur
Nederland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 50833

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

10 september 1992/10 september 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 6.3: 3 december 2014

Department of Regulatory Affairs	Date: 2014-11	Authorisation	Disk: NB/061116	Rev. 7.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------