

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

LEVOPHED 8 mg/4 ml concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Norepinefrinetartraat 8 mg (= 4 mg norepinefrine base).

Hulpstof met bekend effect:

Elke ampul van 4 ml bevat 34 mg natriumchloride equivalent aan ongeveer 13,4 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.

Heldere, kleurloze oplossing, vrij van deeltjes.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

LEVOPHED wordt gebruikt als maatregel bij spoedgevallen ten einde de bloeddruk te normaliseren in geval van acute hypotensie, bijvoorbeeld:

In de geneeskunde :

collapsus bij myocardinfarct, anafylactische shock, coma (Addison coma, barbituraat coma, enz.), toxicoinfectieuze shock, syndroom van Waterhouse-Friderichsen, shocktoestanden bij acute pancreatitis.

In de heekunde:

traumatische, hemorrhagische en operatieve shock, essentiële substitutietherapie bij uitgebreide sympatectomie of bij acuut hormontekort na exereses van de feochromocytomen, ernstige brandwonden met shocktoestand.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De ampullen LEVOPHED moeten voor gebruik verdund worden. Men zal een 5 % glucose-oplossing gebruiken, met of zonder natriumchloride. De glucose is aangewezen omdat het de l-norepinefrine beschermt tegen oxydatie. Voor patiënten met zoutloos dieet zal men slechts de 5 % glucose-oplossing gebruiken.

LEVOPHED mag niet met plasma of totaal bloed gemengd worden maar zal afzonderlijk toegediend worden. De verdunning wordt verwezenlijkt door één ampul van 4 ml op te lossen in één liter oplossing. Het is bijzonder onontbeerlijk het debiet van de infusie te controleren gezien de gevoeligheid van ieder individu in hoge mate varieert. Men zal beginnen met een dosis van 2 - 3 ml verdunde oplossing (hetzij 8 - 12 µg norepinefrine base) per minuut. De bloeddruk zal herhaaldelijk gemeten worden en het debiet geregeld

volgens de bekomen bloeddrukwaarden. Een infusiedebiet van 0,5 - 1 ml verdunde oplossing per minuut laat over het algemeen toe bevredigende waarden voor de bloeddruk te bekomen. Deze dosering is evenwel niet absoluut en hangt af van de cardiovasculaire toestand van de patiënt. Het kan nodig zijn dosissen gaande tot 15 ampullen LEVOPHED toe te dienen per 24 uren. De duur van de behandeling kan variëren van een paar uren tot 6 dagen. Het is onontbeerlijk deze patiënten aan een voortdurende controle te onderwerpen: de inspuiting moet streng intraveneus gebeuren (risico voor weefselnecrose) en het verdient aanbeveling hiervoor een ader in de elleboogplooï te gebruiken en deze van de onderste ledematen te vermijden. De bloeddruk moet om de twee minuten gecontroleerd worden bij het begin van de infusie, vervolgens, wanneer de bloeddruk op het gewenste peil gebracht werd, om de vijf minuten. Bij paraveneuze infusie moeten de aangetaste zones geïnfilteerd worden met fentolaminemesilaat.

4.3 Contra-indicaties

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

Prinzmetal angina.

LEVOPHED zal niet toegediend worden aan patiënten die hypotensief zijn omwille van een verminderd bloedvolume. Een uitzondering hierop is echter de noodbehandeling waarbij de coronaire en cerebrale slagaderperfusie door LEVOPHED in stand wordt gehouden in afwachting van een bloedvolumevervangings therapie. Wanneer LEVOPHED onafgebroken toegediend wordt om de bloeddruk te handhaven in afwezigheid van bloedvolumevervangings therapie, kunnen de volgende symptomen zich voordoen: ernstige perifere en viscerale vasoconstrictie, verminderde nierperfusie en urineproductie, zwakke systemische bloedstroom ondanks de "normale" bloeddruk, weefselhypoxie en lactaatacidose.

LEVOPHED zal niet toegediend worden aan patiënten met mesenterische of perifere vasculaire thrombosen (omwille van het gevaar voor verhoogde ischemie en van uitbreiding van de infarctzone) tenzij wanneer, volgens het advies van de behandelende arts, de administratie van LEVOPHED noodzakelijk is als levensreddende behandeling.

LEVOPHED is tevens tegenaangewezen bij patiënten met ernstige hypoxie of hypercapnie daar het cardiale aritmieën zoals ventriculaire tachycardie of fibrillatie kan veroorzaken.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Noradrenaline mag uitsluitend in het hospitaal toegediend worden door artsen en verpleegkundigen die vertrouwd zijn met het gebruik ervan.

LEVOPHED moet met voorzichtigheid toegediend worden bij vaatziekten met obliteratio (ziekte van Buerger, endarteritis obliterans) en mag niet in een vene van de onderste ledematen ingespoten worden. Vermijd hypertensie. Omwille van de krachtige werking van LEVOPHED en omwille van de variërende respons op vasopressorische substanties, bestaat steeds de mogelijkheid dat de bloeddruk gevaarlijk hoog kan stijgen bij overdosering met dit geneesmiddel. Een verlengd gebruik van eender welke krachtige vasopressor kan een plasmavolumedepletie veroorzaken welke aanhoudend hersteld moet worden door een aangepaste vloeistof/elektrolyt-vervangings therapie. Wanneer de plasmavolumes niet aangepast worden, kan de hypotensie opnieuw optreden wanneer de toediening van LEVOPHED gestaakt wordt of de bloeddruk kan gehandhaafd blijven met het risico van ernstige perifere vasoconstrictie met vermindering van de bloedstroom en van de weefselperfusie tot gevolg.

Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij patiënten met coronaire, mesenterische of perifere vasculaire trombose, omdat noradrenaline de ischemie kan verergeren en het infarctgebied kan uitbreiden. Dezelfde voorzichtigheid is geboden bij patiënten met hypotensie na een myocardinfarct, bij patiënten met Prinzmetal (variant) angina, en bij patiënten met diabetes, hypertensie of hyperthyreoïdie.

Met het gebruik van noradrenaline moet voorzichtig omgegaan worden bij patiënten die ernstige hypoxie of hypercapnie vertonen.

Noradrenaline mag uitsluitend gebruikt worden in combinatie met afdoende bloedvolumevervanging. Als noradrenaline via een infuus toegediend wordt, moeten de bloeddruk en doorstroomsnelheid regelmatig gecontroleerd worden om hypertensie te vermijden.

Langdurige toediening van een krachtige vasopressor kan leiden tot plasmavolumedepletie. Die moet voortdurend aangepast worden door geschikte vocht- en elektrolyt-vervangingstherapie. Als de plasmavolumes niet aangepast worden, kan hypotensie terugkeren wanneer de infusie stopgezet wordt. Het is ook mogelijk dat de bloeddruk gehandhaafd wordt met het risico op ernstige perifere en viscerale vasoconstrictie (bijv. verminderde nierperfusie) met zwakke bloeddorstrooming en weefselperfusie met daaropvolgende weefselhypoxie en melkzuuracidose, en mogelijk ischemisch letsel.

Het infuus met noradrenaline moet geleidelijk afgebouwd worden, aangezien abrupte stopzetting acute hypotensie kan veroorzaken.

Extravasatie van de oplossing kan lokaal weefselnecrose veroorzaken. De infusieplaats moet regelmatig gecontroleerd worden. Als extravasatie optreedt, moet de infusie stopgezet worden en moet het gebied onmiddellijk geïnfiltreerd worden met fentolamine.

Dit geneesmiddel bevat 13,4 mg natrium per ampul, overeenkomend met 0,67% tot 10,05% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene. Immers, de vereiste dosering kan variëren tussen 1 en 15 ampullen.

Gebruik bij ouderen

Oudere patiënten kunnen in het bijzonder gevoelig zijn voor de effecten van noradrenaline.

Pediatrische patiënten

Het gebruik van noradrenaline bij kinderen wordt niet aanbevolen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het gebruik van noradrenaline wordt afgeraden in combinatie met gehalogeneerde vluchtige anesthetica, monoamine-oxidaseremmers, linezolide, tricyclische antidepressiva, adrenergische-serotonerge geneesmiddelen of andere middelen die een sensitiserende werking hebben op het hart, omdat de combinatie kan leiden tot ernstige, aanhoudende hypertensie en mogelijke aritmieën.

Aritmieën kunnen eveneens voorkomen bij patiënten die grote doses digitalis of kinidine krijgen.

Gelijktijdige toediening van propofol en noradrenaline kan het propofolinfusiesyndroom (PRIS) veroorzaken.

De effecten van LEVOPHED kunnen verhoogd worden door reserpine, guanethidine en cocaïne.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Noradrenaline kan de placentaire perfusie verzwakken en aanleiding geven tot foetale bradycardie. Het kan eveneens een contractiel effect uitoefenen op de zwangere uterus en in het late stadium van de zwangerschap, tot een foetale asfyxie leiden. Deze mogelijke risico's voor de foetus zullen daarom afgewogen worden tegenover het potentiële therapeutische voordeel voor de moeder.

Borstvoeding

Er is geen informatie beschikbaar over het gebruik van noradrenaline bij borstvoeding.

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

Er is geen informatie beschikbaar met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

| Systeem/Orgaanklassen | Bijwerkingen |
|---|--|
| Psychische stoornissen | Angst |
| Zenuwstelselaandoeningen | Hoofdpijn |
| Hartaandoeningen | Aritmieën (bij gebruik in combinatie met middelen die een sensitiserende werking hebben op het hart), bradycardie, cardiogene shock, stresscardiomyopathie |
| Bloedvataandoeningen | Hypertensie, perifere ischemie waaronder gangreen in handen en voeten, plasmavolumedepletie bij langdurig gebruik |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | Dyspneu |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Necrose veroorzaakt door extravasatie op de plaats van infusie |

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 Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97 - B-1000 Brussel Madou (website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg.be).

4.9 Overdosering

Een overdosering met LEVOPHED kan ernstige hypertensie veroorzaken gepaard gaande met cefalea, alsook een reflectorische bradycardie, een opmerkelijke verhoging van de perifere weerstand en een vermindering van het hartdebiet.

Die verschijnselen kunnen samengaan met ernstige hoofdpijn, longoedeem, fotofobie, retrosternale pijn, bleekheid, overmatig zweten en braken. In geval van een overdosering moet de behandeling stopgezet worden en moet een geschikte corrigerende behandeling gestart worden.

De hypertensieve effecten van LEVOPHED kunnen behandeld worden met een MAO-blokker zoals fentolaminemesilaat (5 tot 10 mg) intraveneus toegediend. Deze dosis kan herhaald worden indien nodig.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

LEVOPHED is het vasoconstrictorisch hormoon van het bijniermerg en de neurotransmitter van het orthosympathisch zenuwstelsel. Het verwekt een veralgemeende vasoconstrictie ter hoogte van de arteriën en de perifere arteriolen zonder het hartdebiet te beïnvloeden en zonder een vasoconstrictie van de kransslagaders te veroorzaken: hier werkt het integendeel eerder vasodilaterend. Zijn vasopressieve werking is onmiddellijk en omkeerbaar. LEVOPHED werkt in sommige gevallen bradycardiserend als onrechtstreeks gevolg van de bloeddrukstijging en verwekt tevens een verwijding van de kransslagaders hetgeen bijzonder gunstig is voor het metabolisme van het myocard.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

LEVOPHED is bijna volledig onwerkzaam wanneer het oraal toegediend wordt. Bij parenterale toediening, nemen de adrenergische zenuwen LEVOPHED snel op vanuit de bloedbanen. Het wordt snel geïnactiveerd ter hoogte van die zenuwen, voornamelijk door het enzyme catechol-O-methyltransferase (= COMT); het mono-amino-oxydase (= MAO) is waarschijnlijk ook betrokken bij de inactivatie van LEVOPHED doch in een geringere mate. Minder dan 5 % van een geïnfuseerde dosis LEVOPHED wordt onveranderd in de urine uitgescheiden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen gegevens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Water voor injectie q.s. ad 4 ml.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

LEVOPHED mag niet met plasma of totaal bloed gemengd worden maar zal afzonderlijk toegediend worden.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doos met 10 ampullen van 4 ml norepinefrine base.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

Hospira Benelux BVBA
Pleinlaan 17
1050 Brussel
België

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

BE043635

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

A. Datum van eerste verlening van de vergunning:

B. Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

11/2021

Datum van goedkeuring van de tekst: 11/2021

BEL 21K09