

SKP

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

**NOREPINE 1mg/ml Concentraat voor oplossing voor infusie**

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Werkzaam bestanddeel: Norepinefrine base 1 mg/ml in de vorm van norepinefrinebitartraat 2 mg/ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat).

Een waterachtige oplossing voor infusie, steriel, helder, kleurloos naar geelachtig, vrij van zichtbare deeltjes.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

- acute hypotensie zonder depletie van vloeistof of bloed.
- cardiovasculaire collaps.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

**Uitsluitend te gebruiken door gespecialiseerd medisch personeel.**

**Concentraat voor oplossing voor infusie te verdunnen in een dextroseoplossing voor injectie.**

**Uitsluitend voor intraveneuze toediening.**

**Controle van de bloeddruk is noodzakelijk.**

### *Veiligheidsmaatregel*

Toedieningsplaats:

Norepinefrine wordt uitsluitend gebruikt door middel van intraveneuze infusie. Infusies met norepinefrine moeten worden toegediend in een grote ader, met name een antecubitale ader omdat in dit geval schijnbaar weinig risico bestaat van necrose van het bedekkende weefsel als gevolg van langdurige vasoconstrictie. Het is noodzakelijk de aders van de onderste ledematen te vermijden.

Controle van de bloeddruk:

Elke twee minuten aan het begin van de infusie tot de gewenste bloeddruk is verkregen. Vervolgens elke vijf minuten wanneer de gewenste bloeddruk is verkregen, indien de toediening moet worden voortgezet.

De stroomsnelheid van de infusie moet constant worden gecontroleerd, en de patiënt mag nooit onbewaakt achter worden gelaten tijdens de infusie.

Risico van extravasatie:

De infusieplaats moet regelmatig op vrije doorstroming worden gecontroleerd.

Voorzichtigheid is geboden om extravasatie te vermijden, omdat dit necrose van de weefsels rond de voor de injectie gebruikte ader kan veroorzaken.

Wegens de vasoconstrictie van de aderwand met verhoogde permeabiliteit kunnen er kleine lekken van norepinefrine naar de weefsels rond de voor infusie gebruikte ader optreden en een verbleking veroorzaken die niet te wijten is aan een duidelijke extravasatie. Daarom moet bij verbleking worden overwogen om de infusieplaats te veranderen, zodat de effecten van lokale vasoconstrictie kunnen wegtrekken.

*Behandeling van ischemie als gevolg van extravasatie:*

Tijdens een extravasculair lek van het product of van een injectie naast de ader, kan er weefselvernietiging optreden als gevolg van de vasoconstrictieve actie van het geneesmiddel op de bloedvaten. Het injectiegebied moet vervolgens zo snel mogelijk worden geïrrigeerd met 10 tot 15 ml fysiologische zoutoplossing met 5 tot 10 mg fentolaminemesilaat.

Hierbij is het noodzakelijk een naald te gebruiken die voorzien is van een kleine naald en plaatselijk te injecteren.

De door middel van injectie toegediende producten moeten altijd visueel worden gecontroleerd en kunnen niet worden gebruikt als de aanwezigheid van deeltjes of een verandering van kleur wordt opgemerkt.

***Herstel van de bloeddruk***

*Bij acute hypotensie:*

Depletie van het bloedvolume moet altijd zo volledig mogelijk worden gecorrigeerd, voordat een vasopressor wordt toegediend. Norepinefrine kan voor en tijdens de vervanging van het bloedvolume worden toegediend.

Verdunning:

NOREPINE is een geconcentreerde oplossing. Voeg 1 ampul toe aan 1000 ml van een 5% dextroseoplossing of een mengsel (50/50 V/V) dextrose 5% en natriumchloride 0,9%.

Met patiënten die een zoutloos dieet volgen, dient uitsluitend een 5% dextroseoplossing te worden gebruikt.

**Meng het product niet met plasma of volbloed**, als het is geïndiceerd voor verhoging van het bloedvolume, dient het afzonderlijk te worden toegediend (bijvoorbeeld via een Y-slang of individuele verpakkingen indien gelijktijdig toegediend).

Gebruikelijke dosering:

**Voeg een 4 ml ampul (4 mg norepinefrine base) toe aan 1000 ml 5 % dextroseoplossing. Elke ml van deze verdunning bevat 4 microgram norepinefrine base.**

Dien deze oplossing toe door middel van intraveneuze infusie.

Breng door een naald een intraveneuze katheter in die geschikt is voor de centrale ader en zet hem vast met tape.

Een druppelkamer of ander geschikt meetapparaat is essentieel voor een nauwkeurige schatting van de stroomsnelheid.

Na waarneming van de respons op de initiële dosis van 2 tot 3 ml verdunde oplossing (8 tot 12 microgram norepinefrine base) per minuut (of 0,11 tot 0,17 microgram/kg/min), past u de stroomsnelheid aan om een normale bloeddruk te bereiken en te handhaven (gewoonlijk 80 mm Hg tot 100 mm Hg systolisch), die toereikend is om de circulatie in vitale organen te handhaven.

SKP

Bij patiënten die eerder een hoge bloeddruk hadden, wordt aanbevolen om de bloeddruk niet meer dan 40 mm Hg onder de eerdere systolische druk te verhogen.

Een gemiddelde stroom van 0,5 tot 1 ml per minuut verdunde oplossing (of 0,03 tot 0,06 microgram/kg/min) geeft normaal gesproken bevredigende bloeddrukniveaus.

#### Hoge dosering:

De hierboven genoemde dosering is echter niet absoluut en afhankelijk van de staat van het hart en de bloedvaten van de patiënt. De gevoeligheid voor het product verschilt aanzienlijk van persoon tot persoon.

De toediening van hoeveelheden tot 17 ampullen van 4ml per 24 uur (overeenkomend met 0,67 microgram/kg/min) kan noodzakelijk zijn indien de patiënt hypotensief blijft, **maar men moet altijd bedacht zijn op occulte depletie van het bloedvolume en dit moet zo nodig worden gecorrigeerd**. Bewaking van de centrale veneuze druk is normaal gesproken nuttig bij het detecteren en behandelen van deze situatie.

#### Vloeistofinname:

De mate van verdunning is afhankelijk van het vloeistofvolume dat klinisch is vereist.

Indien grote vloeistofvolumes (dextrose) nodig zijn bij een stroomsnelheid met een overmatige dosis van pressor agens per tijdseenheid, dient er een meer verdunde oplossing dan 4 microgram/ml te worden gebruikt. Anderzijds kan een concentratie van meer dan 4 microgram/ml noodzakelijk zijn wanneer grote vloeistofvolumes klinisch onwenselijk zijn.

#### Verdunningstabel:

De volgende tabel kan worden gebruikt als referentie voor het berekenen van de verdunningen en de aantal van de ampullen voor het verkrijgen van de gewenste concentratie Norepinefrine.

| Inhoud te verkrijgen in Norepinefrine base | Aantal te gebruiken ampullen | Te gebruiken volume verdunningsoplossing |
|--|------------------------------|--|
| 4 microgram/ml                             | 1                            | 1 liter                                  |
| 8 microgram/ml                             | 2                            | 1 liter                                  |
| 12 microgram/ml                            | 3                            | 1 liter                                  |
| 16 microgram/ml                            | 4                            | 1 liter                                  |
| 20 microgram/ml                            | 5                            | 1 liter                                  |

#### Duur van de behandeling:

De duur van de behandeling is afhankelijk van elk individueel klinisch geval en kan variëren van enkele uren tot zes dagen.

De infusie moet worden voortgezet totdat de bloeddruk en een adequate weefselinfusie gehandhaafd blijven zonder behandeling. Infusies met norepinefrine moeten geleidelijk worden verminderd om een abrupt stoppen te vermijden.

#### ***Adjunctieve behandeling bij hartstilstand***

Tijdens hartreanimatie worden infusies met norepinefrine gewoonlijk toegediend om een adequate bloeddruk te herstellen en te handhaven, nadat een efficiënte hartslag en ventilatie zijn bereikt met behulp van andere middelen. De krachtige bèta-1-adrenerge stimulerende werking van norepinefrine zou tevens de sterkte en doeltreffendheid van systolische contracties verhogen wanneer deze optreden.

#### Gebruikelijke dosering:

Voor het behoud van de systemische bloeddruk tijdens de behandeling van een hartstilstand wordt norepinefrine op dezelfde manier gebruikt als beschreven onder "Herstel van de bloeddruk bij acute hypotensie".

### ***Informatie over speciale populaties***

#### Pasgeborenen

Er is niet veel bekend over de bijzondere effecten van norepinefrine bij pasgeborenen.

#### Pediatrische patiënten

Bij het geven van norepinefrine aan kinderen is dezelfde voorzichtigheid geboden als bij volwassenen. Een initiële dosis van 0,05 microgram/kg/min norepinefrine base wordt kan worden geïnfuseerd met controle van de bloeddruk. Dit kan worden aangepast tot 0,5 microgram/kg/min norepinefrine base.

#### Ouderen

Ouderen zijn met name gevoelig voor de effecten van sympathicomimetica. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van norepinefrine.

#### Lever- en nierinsufficiëntie

De farmacokinetica van norepinefrine wordt niet significant beïnvloed door nier- of leveraandoeningen. Aangezien de bloedstroom in organen zoals de lever en nieren kan dalen, is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van sympathicomimetica bij patiënten met lever- en nierinsufficiëntie.

### **4.3 Contra-indicaties**

NOREPINE is gecontraïndiceerd in de volgende gevallen:

- Overgevoeligheid voor norepinefrine of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.  
NOREPINE bevat natriummetabisulfit als hulpstof. Het veroorzaakt zelden ernstige overgevoeligheidsreacties en bronchospasme.
- Hypertensie: hypertensieve patiënten kunnen gevoeliger zijn voor de pressoreffecten van norepinefrine.
- Hyperthyroïdie: deze patiënten zijn overgevoelig voor de effecten van norepinefrine en toxiciteit kan optreden bij lage doses.
- Prinzmetal-angina: bij deze patiënten kan de coronaire bloedstroom gedurende langere tijd dermate verminderd zijn dat het een myocardinfarct kan veroorzaken.
- Hypotensie als gevolg van bloedvolumetekort.
- Hypercapnie, hypoxie en occlusieve vasculaire aandoeningen.
- Tijdens anesthesie met chloroform, cyclopropan of halothaan (zie rubriek 4.5).

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

- Cardiovasculair systeem: wegens de alfa-agonistische eigenschappen van norepinefrine dient de bloeddruk en stroomsnelheid bij infusie ervan regelmatig te worden gecontroleerd vanaf het begin van de toediening totdat de gewenste bloeddruk is verkregen om hypertensie te voorkomen. Norepinefrine dient uitsluitend te worden gebruikt in combinatie met een correcte vervanging van het bloedvolume om bloedvolumetekort te voorkomen. Dit kan leiden tot hypotensie aan het eind van de behandeling en vasoconstrictie of vasculaire obstructie veroorzaken (zie rubriek 4.8).
- Bloed: in geval van zuurstoftekort of een verhoogde concentratie koolzuurgas kan het gebruik van NOREPINE hartritmestoornissen (versnelling van de hartslag of ongecoördineerde en ondoeltreffende contracties van het hart) veroorzaken (zie rubriek 4.8).

- Extravasatie: Norepinefrine is een sterk irriterend middel voor weefsels, dus er mogen uitsluitend sterk verdunde oplossingen worden gebruikt. Het moet centraal of indien mogelijk in een grote ader worden geïnfuseerd en voorzichtigheid is geboden om extravasatie te voorkomen (zie rubriek 4.8).
- NOREPINE bevat natriummetabisulfit als hulpstof : dit veroorzaakt zelden ernstige overgevoelighedsreacties en bronchospasme (zie rubriek 4.3).
- NOREPINE bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml en is dus in wezen natriumvrij.
- Metabolische problemen: Hyperthyroïdie (dergelijke patiënten zijn overgevoelig aan de effecten van norepinefrine en toxiciteit treedt op bij lage dosissen), diabetes mellitus (vermindering van endocriene uitscheidingen)
- Ogen: Nauwehoekglaucoom: bij patiënten met nauwehoekglaucoom kan dit symptoom versterkt zijn wanneer sympathicomimetica zoals norepinefrine gebruikt worden (zie rubriek 4.8).
- Urogenitaal systeem: Hypertrofie van de prostaat : patiënten met hypertrofie van de prostaat kunnen urinaire retentie ontwikkelen (zie rubriek 4.8).
- Catecholamines, inclusief Norepine, kunnen een rol spelen in de ontwikkeling van Tako-Tsubo cardiomyopathie volgende op zware en acute stress (zie rubriek 4.8).
- Het is waargenomen dat de insulinegevoeligheid kan afnemen bij toediening van Norepine bij slange volwassenen zonder historiek van diabetes mellitus of hypertensie. Dit is mogelijks niet afkomstig door een veranderde insuline secretie. Dit suggereert dat de infusiesnelheid van insuline verhoogd dient te worden gedurende hemodynamische ondersteuning en verlaagd dient te worden wanneer deze therapie afgebouwd en stopgezet wordt (zie rubriek 4.8.).

#### 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

NOREPINE is gecontraïndiceerd tijdens anesthesie met chloroform, cyclopropan of halothaan, omdat norepinefrine de prikkelbaarheid van de hartspier kan verhogen en snelle en onregelmatige contracties van de hartkamer kan veroorzaken (zie rubriek 4.3). Aritmieën dienen te worden behandeld door toediening van een bèta-adrenerge blokker zoals propranolol.

Norepinefrine moet met uiterste voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten die de volgende middelen krijgen:

- atropinesulfaat, omdat de reflexbradycardie die door norepinefrine wordt veroorzaakt, wordt geblokkeerd;
- tricyclische antidepressiva (bijv. imipramine);
- antihistaminica (difenhydramine, tripeleminamine, dexchlorfeniramine);
- bepaalde alkaloiden van het type ergotamine, guanethidine of methyldopa, omdat de vasopressor effecten van het product kunnen worden versterkt en resulteren in een ernstige en aanhoudende hypertensie;
- MAOI (monoamine oxidase inhibitors), omdat dit kan leiden tot ernstige en langdurige hypertensie;
- grote hoeveelheden digitaline of kinidine, omdat dit aritmieën kan veroorzaken;
- furosemide of andere diuretica omdat ze de arteriële respons op norepinefrine kunnen verlagen;
- entacapone: een verhoogd risico op tachycardie, hypertensie en aritmieën bestaat wanneer norepinefrine toegediend wordt bij patiënten die entacapon gebruiken.
- milnacipran: het gelijktijdig gebruik van milnacipran en norepinefrine wordt geassocieerd met paroxysmale hypertensie en mogelijke aritmie vanwege de remming van norepinefrine opname door milnacipran.

Norepinefrine is onverenigbaar met de volgende producten: alkalineoplossingen of oxidatieve substanties, barbituraten, chloorfeniramine, chloorthiazide, nitrofurantoïne, novobiocine, fenytoïne, natriumbicarbonaat, natriumjodide, streptomycine, volbloed of plasma, cefamandole, cefoxitin, moxalactam.

Het vasopressor effect (als gevolg van de  $\alpha$ -adrenerge werking op de vaten) kan worden beperkt door de gelijktijdige toediening van een alfablokker (fentolaminemesilaat). De toediening van een bètablokker (propranolol) kan leiden tot een vermindering van het stimulerende effect van het product op het hart (als gevolg van een bèta1-adrenerge werking) en in een toename van het hypertensor effect als gevolg van de verminderde arteriële dilatatie (als gevolg door een bèta-2-adrenerge werking) (zie rubriek 4.8).

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### Zwangerschap

Er zijn geen dierreproductiestudies uitgevoerd met norepinefrine en het effect is onbekend. Het geneesmiddel mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt wanneer dit echt nodig is.

Norepinefrine kan de bloedcirculatie in de placenta verminderen en een vertraging van het hartritme van de foetus veroorzaken. Het kan tevens de contractiesnelheid van de zwangere uterus verhogen en asfyxie van de foetus in de late zwangerschap veroorzaken. Daarom is het raadzaam norepinefrine uitsluitend te gebruiken in geval van nood voor reanimatie van de patiënt, indien de klinische voordelen groter zijn dan de potentiële risico's voor de foetus.

##### Borstvoeding

Het is niet bekend of norepinefrine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Een risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet uitgesloten worden. Borstvoeding zou tijdens de behandeling met norepinefrine stopgezet moeten worden.

##### Vruchtbaarheid

Het is niet gekend of norepinefrine de voortplantingscapaciteit kan beïnvloeden.

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

NOREPINE heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

#### 4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen die in de literatuur worden beschreven worden hieronder gepresenteerd en per orgaansysteem en naargelang hun frequentie ingedeeld. De frequenties worden als volgt bepaald: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ) ; vaak ( $\geq 1/100, < 1/10$ ) ; soms ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ) ; zelden ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1000$ ) ; zeer zelden ( $< 1/10\ 000$ ) ; niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Net als sympathicomimetica is norepinefrine een uiterst krachtige perifere vasoconstrictor en zijn bijwerkingen omvatten hypertensie (eventueel geassocieerd met reflex bradycardia), hoofdpijn en perifere ischemie, dewelke ernstig genoeg kan zijn om te leiden tot gangreen van de ledematen. Extravasatie kan leiden tot ernstige flebitis en doorligwonden (zie rubriek 4.4.).

| Tabel: Bekende bijwerkingen |              |            |
|-----------------------------|--------------|------------|
| Orgaansysteem               | Bijwerkingen | Frequentie |

|   |  |                         |
|---|--|-------------------------|
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen                        | Aggregatie van bloedplaatjes resulterend in trombose.<br><br>Samentrekking van de bloedvaten hetgeen kan leiden tot koude en bleke ledematen en gezicht.   | niet bekend<br><br>soms |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen                    | Veranderde glucosemetabolisme (verminderde gevoeligheid voor insuline) (zie rubriek 4.4.).   | niet bekend             |
| Zenuwstelselaandoeningen                                  | Angst, slapeloosheid, verwarring, cefalgie, hoofdpijn, psychotische staat, zwakheid, tremor, verminderde waakzaamheid, anorexia, misselijkheid en braken.<br>Angst, rusteloosheid en prikkelbaarheid.  | soms<br><br>niet bekend |
| Oogaandoeningen   | Acuut glaucoom bij personen die anatomisch vatbaar zijn voor het sluiten van de iridocorneale hoek (zie rubriek 4.4.).<br>Acuut glaucoom (zie rubriek 4.4.).   | zeer vaak<br><br>soms   |
| Hartaandoeningen  | Tachycardie, bradycardie (vermoedelijk als een reflex op de stijgende bloeddruk), aritmieën, palpitaties, verhoogd samentrekkend vermogen van de hartspier als gevolg van het bèta-adrenerge effect op het hart (inotroop+ en chronotroop+), acute hartinsufficiëntie.<br><br>Hartstilstand, plotselinge hartdood, Tako-Tsubo cardiomyopathie (zie rubriek 4.4.) | vaak<br><br>niet bekend |
| Bloedvataandoeningen                                      | Arteriële hypertensie en weefselhypoxie: Ischemisch letsel als gevolg van de sterke vasoconstrictieve werking (zie rubriek 4.4.).  | zeer vaak               |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | Ademhalingsinsufficiëntie of –problemen, dyspnoe.  | soms                    |
| Nier- en urinewegaandoeningen                             | Urineretentie, verminderde creatinineklaring   | niet bekend             |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen     | Mogelijkheid van irritatie en necrose op de injectieplaats.  | soms                    |

Het ononderbroken toedienen van norepinefrine voor het behoud van de bloeddruk in afwezigheid van vervanging van het bloedvolume kan de volgende symptomen veroorzaken:

- ernstige perifere en viscerale vasoconstrictie
- verminderde bloedafvoer in de nieren
- verminderde urineproductie
- onvoldoende zuurstofniveau in weefsels
- verhoogd melkzuurgehalte in het bloed.

In geval van een overdosis of gebruikelijke doses bij overgevoelige patienten kunnen de volgende bijwerkingen vaker optreden: hypertensie, fotofobie, retrosternale pijn, bleekheid, hevig transpireren en braken.

De mogelijk levensbedreigende effecten van norepinefrine zijn het gevolg van de dosisgerelateerde hypertensieve werking. Acute hypertensie met cerebrale bloeding en longoedeem kunnen optreden.

Extravasatie van norepinefrine tijdens een intraveneuze infusie leidt tot vervelling en necrose rond de infusieplaats. Langdurige infusie kan leiden tot gangreen in handen en voeten. Verstoorde circulatie op de infusieplaats, al dan niet met extravasatie, kan worden verlicht met warme kompressen en infiltratie van het gebied met fentolamine (5 mg verdund tot 10 ml met normale zoutoplossing) (zie rubriek 4.4).

Aangetoond is dat norepinefrine de circulatieniveaus van glycerol, acetoacetaat,  $\beta$ -hydroxybutyraat en glucose verhoogt. Lactaat-, pyruvaat- en alanine-niveaus worden door norepinefrine verlaagd.

Het vasopressor effect (als gevolg van hypertensie) kan worden beperkt door de gelijktijdige toediening van een alfablokkerend middel (fentolaminemesilaat). De toediening van een bètablokker (propranolol) kan leiden tot een vermindering van het stimulerende effect van het product op het hart (als gevolg van hartaritmieën) en in een toename van het hypertensor effect als gevolg van de verminderde arteriolaire dilatatie door de werking van de bètareceptor (zie rubriek 4.5).

Langdurige toediening van een sterke vasopressor kan leiden tot depletie van het plasmavolume, hetgeen continu moet worden gecorrigeerd door een aangewezen water- en elektrolytenvervangende behandeling. Als de plasmavolumes niet wordt gecorrigeerd, kan hypotensie opnieuw optreden wanneer de infusie van norepinefrine wordt beëindigd, of de bloeddruk kan worden gehandhaafd met het risico van ernstige perifere en viscerale vasoconstrictie met verminderde bloedstroom (zie rubriek 4.4).

#### 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

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

EUROSTATION II

Victor Hortaplein, 40/ 40

B-1060 Brussel

Website: [www.fagg.be](http://www.fagg.be)

e-mail: [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be)

## **4.9 Overdosering**

### Symptomen

Overdosering met norepinefrine kan leiden tot hoofdpijn, ernstige hypertensie, bleekheid, abnormaal trage hartslag, aanzienlijke verhoging van de perifere resistentie en verminderde cardiale output.

### Behandeling

Stop onmiddellijk met de toediening totdat de toestand van de patiënt zich stabiliseert.

SKP

Tegengif: intraveneuze toediening van een alfablokker zoals fentolaminemesilaat (5 tot 10 mg). Deze dosis kan zo nodig worden herhaald.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Adrenergicum.

ATC-code: C01CA03

Norepinefrine is een endogene catecholamine die in het bijniemerg wordt gesynthetiseerd en het is de biochemische precursor van epinefrine. Norepinefrine is de neurotransmitter van de meest sympathische postganglionaire vezels van het centrale zenuwstelsel. Norepinefrine is een sterke vasoconstrictor en inotrop. De van nature optredende vorm van norepinefrine en de commerciële formule zijn uitsluitend verkrijgbaar als de linksdraaiende isomeer, die meerdere malen sterker is dan de rechtsdraaiende isomeer, waardoor het mogelijk is de sterkste vorm van het geneesmiddel toe te dienen.

Norepinefrine werkt in op bèta-1-receptoren en hoofdzakelijk op alfa-adrenerge receptoren om vernauwing van weerstands- en capaciteitsvaten te produceren, waardoor de systemische bloeddruk en de bloedstroom in de kransslagaders toenemen. In relatief lagere doses is het hartstimulerende effect van norepinefrine overheersend; bij grotere doses overheerst het vasoconstrictieve effect.

Norepinefrine heeft een direct agonistisch effect op effectorcellen die alfa- en bètareceptoren bevatten. Net als bij andere catecholaminen wordt de intracellulaire werking van norepinefrine mogelijk gemaakt via cyclisch adenosine monofosfaat (cAMP), waarvan de productie wordt verhoogd door bètastimulatie en verzwakt door alfastimulatie.

De primaire farmacodynamische effecten van norepinefrine zijn cardiale stimulatie, met name bij lagere doses, en vasoconstrictie, die dreigt te overheersen bij matige tot hogere doses van het geneesmiddel. De metabole effecten die worden waargenomen met adrenaline, zoals glycogenolyse, remming van insulineafgifte en lipolyse, treden ook op met norepinefrine, maar minder uitgesproken.

De hemodynamische gevolgen van de cardiovasculaire stimulatie van norepinefrine zijn toenames van de systolische, diastolische en pulsdruk. De cardiale output wordt in het algemeen niet beïnvloed, hoewel er een vermindering kan worden waargenomen en de totale perifere resistentie eveneens verhoogd is. De verhoogde resistentie en druk resulteren in reflex vagale activiteit, die de hartslag vertraagt en het slagvolume verhoogt. De verhoogde vasculaire tonus of resistentie vermindert de bloedstroom naar de belangrijkste onderbuikorganen en skeletspieren. Net als bij epinefrine is de coronaire bloedstroom echter aanzienlijk toegenomen als gevolg van de indirecte effecten van alfastimulatie. Daarom zorgt noradrenaline, in tegenstelling tot adrenaline, niet voor een significante toename van de myocardiale zuurstofconsumptie, behalve bij patiënten met variant-angina die hyperreactief zijn voor alfastimulatie.

Omdat norepinefrine een sympathicomimeticum is met een agonistische werking op zowel alfa- als bètareceptoren, is voorzichtigheid geboden bij patiënten die norepinefrine gelijktijdig met andere sympathicomimetica krijgen toegediend, aangezien bijkomende farmacodynamische effecten mogelijk zijn, waarvan sommige ongewenst kunnen zijn. Dit kan

resulteren in een verhoogde pressor respons en een verhoogde frequentie van dysritmieën tijdens infusie met norepinefrine.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Norepinephrine wordt snel en uitgebreid gemetaboliseerd in de darm en de lever en is daarom ondoeltreffend via orale toediening vanwege een hoog first-pass-effect. Het wordt slecht geabsorbeerd vanuit subcutane injectieplaatsen als gevolg van lokale vasoconstrictie. Daarom wordt aanbevolen om norepinefrine uitsluitend intraveneus toe te dienen.

Bij intraveneuze toediening van norepinefrine treedt het middel snel in werking, met een korte werkingsduur van slechts 1 tot 2 minuten na beëindiging van de infusie. De korte plasmahalfwaardetijd van norepinefrine (2 tot 2,5 min) is te wijten aan het feit dat het geneesmiddel snel wordt geïnactiveerd door enzymen in de lever en de nier en door opname en degradatie in neuronaal en niet-neuronaal weefsel.

De metabolieten van norepinefrine worden in urine hoofdzakelijk uitgescheiden als sulfaat- en glucuronide-conjugaat. Maximaal 16% van een intraveneuze dosis norepinefrine wordt onveranderd in urine uitgescheiden.

De metabolische trajecten van norepinefrine variëren naar gelang de wijze van toediening en er is met name een groter aantal gedeamineerde metabolieten wanneer norepinefrine wordt afgegeven door sympatische zenuwuiteinden dan wanneer het in de bloedstroom wordt geïnfuseerd.

In steady state zijn de plasma norepinefrineniveaus een gevolg van de snelheid waarmee norepinefrine (exogeen en endogeen) het plasma binnenkomt en de klaring van norepinefrine uit het plasma. De norepinefrineklaring kan worden gemeten door middel van een assay van plasma norepinefrine tijdens een infusie met norepinefrine of door middel van een assay van plasma  $^3\text{H}$ -norepinefrineconcentraties tijdens een infusie van een tracer-dosis van  $^3\text{H}$ -norepinefrine. De  $^3\text{H}$ -norepinefrine infusietechniek om de norepinefrineklaring te meten, heeft diverse voordelen aangezien een tracer-dosis van  $^3\text{H}$ -norepinefrine de hemodynamica niet wijzigt. Bijgevolg zijn er talrijke farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd met de  $^3\text{H}$ -norepinefrine infusietechniek om de norepinefrine plasmaklaring en het distributievolume te bepalen. Deze onderzoeken toonden aan dat norepinefrine snel uit het plasma wordt geklaard bij 20 tot 100 ml min<sup>-1</sup> kg<sup>-1</sup>. Deze hoge norepinefrine plasmaklaring in combinatie met een klein distributievolume, 0,09 tot 0,40 L kg<sup>-1</sup>, resulteert in een zeer korte plasmahalfwaardetijd die varieert van 0,6 tot 2,9 min. Een lineaire verhouding tussen norepinefrinedosering en norepinefrine plasmaconcentraties werd aangetoond bij gezonde vrijwilligers en bij ernstig zieke patiënten met hoofdletsel. De farmacokinetica van norepinefrine worden niet significant beïnvloed door nier- of leveraandoeningen.

Norepinefrine wordt slechts matig (ongeveer 50%) gebonden aan plasma-eiwitten. Het heeft een klein distributievolume van 0,09 tot 0,40 L kg<sup>-1</sup>. Norepinefrine passeert de placenta, maar niet de bloed-hersenbarrière.

Basisniveaus van norepinefrine zijn 250 tot 500 ng/ml. Hemodynamische effecten worden gezien bij volwassenen bij minimumconcentraties van 1500 tot 2000 ng/l. De gebruikelijke initiële infusiesnelheid van norepinefrine is 8-12 microgram/min. De snelheid wordt aangepast met nauwlettende bewaking van de bloeddruk en het electrocardiogram om de vereiste bloeddruk te bereiken en te handhaven. De gebruikelijke onderhoudssnelheid van de infusie van norepinefrine is 2-4 microgram/min.

SKP

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen gegevens beschikbaar.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride

Natriummetabisulfaat

Wijnsteenzuur

Water voor injectie.

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Norepinefrine is onverenigbaar met de volgende producten: alkalineoplossingen of oxidatieve substanties, barbituraten, chloorfeniramine, chloorthiazide, nitrofurantoïne, novobiocine, fenytoïne, natriumbicarbonaat, natriumjodide, streptomycine.

NOREPINE kan niet worden gemengd met plasma of volboed, maar moet afzonderlijk worden toegediend.

### 6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

**De verdunde oplossingen van NOREPINE in de vorm van infusie**, bereid volgens de verdunningsmethode zoals beschreven in rubriek 4.2. zijn **stabiel gedurende 24 uur** in 5% dextroseoplossingen met of zonder natriumchloride 0,9% (mengsel 50/50 V/V) **bij omgevingstemperatuur (15-25°C)**.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De NOREPINE ampullen moeten worden opgeslagen **in de koelkast bij een temperatuur tussen 2 en 8°C**, beschermd tegen licht, tot de op de doos vermelde uiterste gebruiksdatum.

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

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type I kleurloze glazen ampul van 5 ml met 4 ml oplossing.

Eventueel verpakking in plastic blisterverpakking met een enkele ampul.

Een doos bevat 5, 10, 20, 50 of 100 ampullen.

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

Zie rubriek 4.2. voor de wijze van gebruik van het product.

Geen bijzondere vereisten.

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

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

LABORATOIRES STEROP

Scheutlaan 46-50 - 1070 Brussel – België

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

BE357244

SKP

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING**

08/01/2010

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

04/2014

Goedkeuringsdatum : 07/2014