

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Norepinephrin Kalceks 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Milliliter Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält Norepinephrintartrat entsprechend 1 mg Norepinephrin.

Jede Ampulle mit 2 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält Norepinephrintartrat entsprechend 2 mg Norepinephrin.

Jede Ampulle mit 4 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält Norepinephrintartrat entsprechend 4 mg Norepinephrin.

Jede Ampulle mit 5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält Norepinephrintartrat entsprechend 5 mg Norepinephrin.

Jede Ampulle mit 8 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält Norepinephrintartrat entsprechend 8 mg Norepinephrin.

Jede Ampulle mit 10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält Norepinephrintartrat entsprechend 10 mg Norepinephrin.

Bei empfehlungsgemäßer Verdünnung enthält jeder Milliliter Norepinephrintartrat entsprechend 40 Mikrogramm Norepinephrin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

8 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthalten 26,4 mg (oder 1,12 mmol) Natrium.

10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthalten 33 mg (oder 1,40 mmol) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat)

Klare, farblose oder gelbliche Lösung, praktisch frei von sichtbaren Partikeln

Der pH-Wert beträgt 3,0 - 4,0.

Die Osmolalität 260-310 mOsm/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Norepinephrin Kalceks 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung wird bei Erwachsenen zur Anwendung als Notfallarzneimittel zur Wiederherstellung des Blutdrucks bei akuter Hypotonie empfohlen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

2 ml Norepinephrin Kalceks zu 48 ml 5 % Glucose-Lösung (50 mg/ml) (oder anderen in Abschnitt 6.6 aufgeführten Verdünnungslösungen) zur Verabreichung mit einer Spritzenpumpe hinzufügen. Die Endkonzentration der Infusionslösung beträgt 80 mg/Liter Norepinephrintartrat, entsprechend 40 mg/Liter Norepinephrin. Wenn andere Verdünnungen verwendet werden, ist vor Behandlungsbeginn sorgfältig die Berechnung zu überprüfen.

Initiale Infusionsgeschwindigkeit

Die initiale Infusionsgeschwindigkeit sollte zwischen 10 ml/Stunde und 20 ml/Stunde (0,16 ml/min bis 0,32 ml/min) betragen. Dies entspricht 0,8 mg/Stunde bis 1,6 mg/Stunde Norepinephrintartrat (oder 0,4 mg/Stunde bis 0,8 mg/Stunde Norepinephrin).

Dosistitration

Wenn eine Norepinephrin-Infusion angelegt wurde, soll die Dosis entsprechend der beobachteten blutdruckerhöhenden Wirkung titriert werden. Es gibt große individuelle Unterschiede in der zur Erzielung und Aufrechterhaltung eines normalen Blutdrucks erforderlichen Dosis. Ziel sollte es sein, einen niedrigen normalen systolischen Blutdruck (100-120 mm Hg) oder einen adäquaten mittleren Arterienblutdruck (höher als 65-80 mm Hg - je nach der Verfassung des Patienten) zu erreichen.

Tabelle 1 Dosistitration von Norepinephrin-Infusionslösung

Norepinephrin-Infusionslösung 40 mg/Liter (40 µg/ml) Norepinephrin			
Gewicht des Patienten	Dosierung (µg/kg/min) Norepinephrin	Dosierung (mg/Stunde) Norepinephrin	Infusionsgeschwindigkeit (ml/Stunde)
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

Dauer der Anwendung und Überwachung

Die Anwendung von Norepinephrin soll so lange fortgesetzt werden, bis ohne Therapie ein ausreichender Blutdruck und eine ausreichende Gewebepерfusion aufrechterhalten werden. Der Patient soll für die Dauer der Therapie sorgfältig überwacht werden.

Norepinephrin darf nur von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden, das mit seiner Anwendung vertraut ist und über geeignete Einrichtungen zur angemessenen Überwachung des Patienten verfügt.

Abbruch der Therapie

Die Infusion soll schrittweise verringert werden, da ein abrupter Abbruch zu einer akuten Hypotonie führen kann.

Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion

Zur Behandlung von Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörung liegen keine Erfahrungen vor.

Ältere Patienten

Im Allgemeinen soll die Auswahl der Dosis für einen älteren Patienten mit Vorsicht erfolgen, wobei am unteren Ende des Dosierungsbereichs begonnen werden soll, um die größere Häufigkeit von verminderter Leber-, Nieren- oder Herzfunktion und Begleiterkrankungen oder anderen medikamentösen Therapien zu berücksichtigen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Norepinephrin bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurde nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Art der Verabreichung

Intravenöse Anwendung nach Verdünnung.

Norepinephrin Kalceks soll verdünnt und über einen zentralen Venenkatheter verabreicht werden. Die Infusion soll mit kontrollierter Geschwindigkeit entweder über eine Spritzenpumpe, eine Infusionspumpe oder einem Tropfenzähler erfolgen.

Anweisungen zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Verabreichung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Hypotonie aufgrund von Blutvolumenmangel (Hypovolämie).

Norepinephrin Kalceks darf nicht zusammen mit Cyclopropan- oder Halothan-Anästhetika verwendet werden. Wechselwirkungen siehe Abschnitt 4.5.

Die Anwendung von blutdrucksteigernden Aminen bei einer Narkose mit Cyclopropan oder Halothan kann schwerwiegende Herzrhythmusstörungen verursachen. Da die Möglichkeit eines

erhöhten Risikos für Kammerflimmern besteht, ist Norepinephrin bei Patienten, die diese oder andere herzsensibilisierende Wirkstoffe erhalten oder eine tiefe Hypoxie oder Hyperkapnie aufweisen, mit Vorsicht anzuwenden.

Die Verabreichung in die Venen der unteren Gliedmaßen von älteren Patienten und Patienten mit Verschlusskrankheiten soll aufgrund einer möglichen Gefäßverengung vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nicht unverdünnt verwenden.

Norepinephrin soll Patienten, die aufgrund von Blutvolumendefiziten hypotensiv sind, nur als Notfallmaßnahme zur Aufrechterhaltung der Durchblutung der Koronar- und Hirnarterien gegeben werden, bis die Blutvolumenersatztherapie abgeschlossen werden kann.

Norepinephrin soll nur in Verbindung mit einem angemessenen Blutvolumenersatz angewendet werden.

Wird Norepinephrin kontinuierlich verabreicht, um den Blutdruck bei fehlendem Blutvolumenersatz aufrechtzuerhalten, kann Folgendes auftreten: schwere periphere und viszerale Gefäßverengung, verminderte Nierenperfusion und Urinausscheidung, verringerter systemischer Blutfluss trotz „normalem“ Blutdruck, Gewebhypoxie und Laktatazidose. Der Blutvolumenersatz kann vor und/oder gleichzeitig mit diesem Arzneimittel verabreicht werden; wenn jedoch Vollblut oder Blutplasma zur Erhöhung des Blutvolumens angezeigt ist, ist es getrennt zu verabreichen (z. B. bei gleichzeitiger Verabreichung Y-Stück und Einzelbehälter verwenden).

Die langfristige Verabreichung stark wirksamer blutdrucksteigernder Arzneimittel kann zu einer Verringerung des Plasmavolumens führen, was durch eine geeignete kontinuierliche Flüssigkeits- und Elektrolytersatztherapie korrigiert werden soll. Falls das Plasmavolumen nicht korrigiert wird, kann es bei Abbruch der Behandlung mit Norepinephrin erneut zu einer Hypotonie kommen, oder der Blutdruck kann unter dem Risiko einer schweren peripheren und viszeralen Gefäßverengung (z. B. verminderte Nierenperfusion) mit verringertem Blutfluss und Gewebepfusion mit anschließender Gewebhypoxie und Lactatacidose und möglicher ischämischer Schädigung aufrechterhalten werden; in seltenen Fällen wurde über Gangrän der Extremitäten berichtet.

Bei der Infusion von Norepinephrin sollen Blutdruck und Blutflussgeschwindigkeit regelmäßig überprüft werden, um eine Hypertonie zu vermeiden, die sowohl mit einer Bradykardie als auch mit Kopfschmerzen und einer peripheren Ischämie, selten auch mit einer Gangrän der Extremitäten, verbunden sein kann. Eine Extravasation kann eine lokale Gewebenekrose verursachen (siehe Abschnitt unten „Extravasation“).

Vorsicht ist bei Patienten mit schwerer Funktionsstörung des linken Ventrikels in Verbindung mit akuter Hypotonie geboten. Eine unterstützende Therapie ist gleichzeitig mit der diagnostischen Abklärung einzuleiten. Norepinephrin soll für Patienten mit kardiogenem Schock und refraktärer Hypotonie reserviert bleiben, insbesondere für Patienten ohne erhöhten systemischen Gefäßwiderstand.

Das Auftreten von Herzrhythmusstörungen während der Behandlung muss zu einer Reduzierung der Dosis führen.

Herzrhythmusstörungen können auftreten, wenn Norepinephrin in Verbindung mit herzsensibilisierenden Wirkstoffen angewendet wird, und können eher bei Patienten mit Hypoxie oder Hyperkapnie auftreten.

Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit koronarer, mesenterischer oder peripherer Gefäßthrombose geboten, da Norepinephrin die Ischämie verschlimmern und das Infarktareal vergrößern kann, es sei denn, die Verabreichung von Norepinephrin ist nach Ansicht des behandelnden Arztes als lebensrettendes Verfahren notwendig. Ähnliche Vorsicht ist bei Patienten mit Hypotonie infolge eines Myokardinfarkts und bei Patienten mit Angina pectoris, insbesondere der Prinzmetal-Angina, Diabetes mellitus, Hypertonie oder Hyperthyreose geboten (siehe Abschnitt 4.8).

Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit Leberversagen, schwerer Nierenfunktionsstörung, ischämischer Herzerkrankung und erhöhtem intrakraniellen Druck geboten. Überdosierungen oder konventionelle Dosen bei überempfindlichen Personen (z.B. Patienten mit Hyperthyreose) können eine schwere Hypertonie mit heftigen Kopfschmerzen, Photophobie, stechenden Retrosternalschmerzen, Blässe, übermäßigem Schwitzen und Erbrechen verursachen. Hypertonie kann schließlich zu einem akuten Lungenödem, zu Herzrhythmusstörungen oder zum Herzstillstand führen.

Vorsicht ist bei Patienten mit Diabetes mellitus geboten, da Norepinephrin den Blutzuckerspiegel erhöht (aufgrund der glykogenolytischen Wirkung in der Leber und der Hemmung der Insulinausschüttung aus der Bauchspeicheldrüse).

Ältere Patienten können besonders empfindlich auf die Wirkungen von Norepinephrin reagieren aufgrund der größeren Häufigkeit von verminderter Leber-, Nieren- oder Herzfunktion und Begleiterkrankungen oder anderen medikamentösen Therapien.

Die Anwendung von Norepinephrin bei Kindern wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Norepinephrin soll nur von Ärzten verwendet werden, die mit den speziellen Indikationen für die Anwendung von Norepinephrin vertraut sind.

Wo dies angezeigt ist, muss vor und/oder während der Therapie mit Norepinephrin eine geeignete Blut- oder Flüssigkeitsersatztherapie zusammen mit der Einnahme der Rückenlage mit Hochlagerung der Beine eingeleitet und aufrechterhalten werden. Bei der Infusion von Norepinephrin sollen Blutdruck und Blutflussgeschwindigkeit regelmäßig überprüft werden, um eine Hypertonie zu vermeiden. Daher ist es zweckmäßig, den Blutdruck vom Beginn der Verabreichung bis zum Erreichen des gewünschten Blutdrucks alle zwei Minuten und danach alle fünf Minuten aufzuzeichnen, wenn die Verabreichung fortgesetzt werden soll. Die Flussrate muss kontinuierlich überwacht werden, und der Patient soll während der Norepinephringabe nie unbeaufsichtigt bleiben. Hypertonie kann schließlich zu einem akuten Lungenödem, zu Herzrhythmusstörungen oder zum Herzstillstand führen.

Die Infusion von Norepinephrin soll schrittweise vermindert werden, da ein abrupter Abbruch zu einem gefährlichen Blutdruckabfall führen kann.

Extravasation

Die Infusionsstelle soll häufig auf Durchgängigkeit geprüft werden. Eine Extravasation von Norepinephrin in das Gewebe ist sorgfältig zu vermeiden, da es aufgrund der gefäßverengenden Wirkung des Arzneimittels zu lokalen Nekrosen kommen kann. Ein Ausbleichen entlang des Verlaufs der infundierten Vene, manchmal ohne offensichtliche Extravasation, wurde auf eine Verengung der *Vasa vasorum* mit erhöhter Durchlässigkeit der Venenwand zurückgeführt, was eine gewisse Leckage ermöglichte. In seltenen Fällen kann dies zu einer oberflächlichen Gewebedemarkierung führen, insbesondere während der Infusion in die Beinvenen bei älteren Patienten oder bei Personen, die an einer obliterativen Gefäßerkrankung leiden. Wenn ein Ausbleichen auftritt, soll erwogen werden, die Infusionsstelle in Abständen zu wechseln, damit die Auswirkungen der lokalen Vasokonstriktion abklingen können.

WICHTIG – Antidot gegen Ischämie durch Extravasation

Um Gewebedemarkierung und Nekrose in Bereichen, in denen eine Extravasation stattgefunden hat, zu verhindern, muss der Bereich so schnell wie möglich mit 10 ml bis 15 ml einer 5 mg bis 10 mg Phentolamin, einem adrenergen Rezeptorenblocker, enthaltenden Kochsalzlösung infiltriert werden. Es soll eine Spritze mit einer feinen Subkutannadel verwendet werden, wobei die Lösung im gesamten Bereich, der durch sein kaltes, hartes und blasses Aussehen leicht zu erkennen ist, großzügig infiltriert wird. Eine Sympathikusblockade mit Phentolamin verursacht sofortige und deutliche lokale hyperämische Veränderungen, wenn das Gebiet innerhalb von 12 Stunden infiltriert wird. Phentolamin soll so bald wie möglich nach Feststellung der Extravasation verabreicht werden, und die Infusion soll gestoppt werden.

Sonstige Bestandteile

Ampullen mit 1 ml, 2 ml, 4 ml oder 5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthalten weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Ampulle, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Eine Ampulle mit 8 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 26,4 mg (1,12 mmol) Natrium, was 1,32 % der von der WHO empfohlenen maximalen täglichen Aufnahme von 2 g Natrium für einen Erwachsenen entspricht.

Eine Ampulle mit 10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 33 mg (1,40 mmol) Natrium, was 1,65 % der von der WHO empfohlenen maximalen täglichen Aufnahme von 2 g Natrium für einen Erwachsenen entspricht.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Nicht empfehlenswerte Kombinationen

- Flüchtige halogenhaltige Anästhetika: schwere ventrikuläre Arrhythmie (gesteigerte kardiale Erregbarkeit).
- Imipramin-Antidepressiva: paroxysmale Hypertonie mit möglicher Arrhythmie (Hemmung der Aufnahme von Sympathomimetika in die sympathischen Fasern).
- Serotoninerg und adrenerg wirkende Antidepressiva: paroxysmale Hypertonie mit möglicher Arrhythmie (Hemmung der Aufnahme von Sympathomimetika in die sympathischen Fasern).
- Digitalisglykoside.
- Levodopa.
- Chlorpheniraminhydrochlorid, Tripeleminaminhydrochlorid und Desipramin: erhebliche Verstärkung der Toxizität von Norepinephrin.
- Antihistaminika, da einige Antihistaminika die Aufnahme von Katecholaminen durch das periphere Gewebe blockieren und die Toxizität von injiziertem Norepinephrin erhöhen können.

Die Anwendung von blutdrucksteigernden Aminen zusammen mit Cyclopropan, Halothan, Chloroform, Enfluran oder anderen halogenierten Anästhetika kann zu schweren Herzrhythmusstörungen führen, da die Möglichkeit eines erhöhten Risikos für Kammerflimmern besteht. Daher ist Norepinephrin bei Patienten, die diese oder andere herzsensibilisierende Wirkstoffe erhalten oder eine tiefe Hypoxie oder Hyperkapnie aufweisen, mit Vorsicht anzuwenden.

Kombinationen, bei denen Vorsichtsmaßnahmen erforderlich sind

- Nicht-selektive Monooxidase (MAO)-Hemmer: Verstärkung der blutdrucksteigernden Wirkung des Sympathomimetikums, die für gewöhnlich nur mäßig ist. Sie dürfen nur unter engmaschiger medizinischer Überwachung angewendet werden.

- Selektive MAO-A-Hemmer: Entsprechend der Wirkung der nicht-selektiven MAO-Hemmer ist auf eine Verstärkung der blutdrucksteigernden Wirkung zu schließen. Sie dürfen nur unter engmaschiger medizinischer Überwachung angewendet werden.
- Linezolid: Entsprechend der Wirkung der nicht-selektiven MAO-Hemmer ist auf eine Verstärkung der blutdrucksteigernden Wirkung zu schließen. Sie dürfen nur unter engmaschiger medizinischer Überwachung angewendet werden.

Norepinephrin sollte bei Patienten, die MAO-Hemmer erhalten oder innerhalb von 14 Tagen nach Beendigung einer solchen Therapie mit äußerster Vorsicht eingesetzt werden.

Die Wirkung von Norepinephrin kann durch Guanethidin, Guanadrel, Reserpin, Methyldopa oder trizyklische Antidepressiva, Amphetamin, Doxapram, Mazindol und Rauwolfia-Alkaloide verstärkt werden.

Bei der Anwendung von Norepinephrin zusammen mit Alpha- und Beta-Blockern ist Vorsicht geboten, da es zu einer schweren Hypertonie kommen kann.

Bei der Anwendung von Norepinephrin zusammen mit den folgenden Arzneimitteln ist Vorsicht geboten, da diese die Herzwirkungen verstärken können: Schilddrüsenhormone, Herzglykoside, Antiarrhythmika.

Ergotalkaloide (Ergoloidmesylate, Ergotamin, Dihydroergotamin, Ergometrin, Methylergometrin und Methysergid) oder Oxytocin können die blutdrucksteigernden und vasokonstriktischen Wirkungen verstärken.

Die gleichzeitige Verabreichung von Propofol und Norepinephrin kann zu einem Propofol-Infusionssyndrom (PRIS) führen.

Desmopressin oder Vasopressin: die antidiuretische Wirkung ist vermindert.

Lithium vermindert die Wirkung von Norepinephrin.

Norepinephrin-Infusionslösungen dürfen, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Norepinephrin kann die Plazentaperfusion beeinträchtigen und eine fetale Bradykardie auslösen. Es könnte ebenso eine kontraktile Wirkung auf den schwangeren Uterus haben und im Spätstadium einer Schwangerschaft zu einer Asphyxie des Fetus führen. Diese möglichen Risiken für den Fetus sollen daher gegen den potenziellen Nutzen für die Mutter abgewogen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel mit der Muttermilch ausgeschieden wird. Da viele Arzneimittel mit der Muttermilch ausgeschieden werden, ist bei der Verabreichung von Norepinephrin an eine stillende Frau Vorsicht geboten.

Fertilität

Es wurden keine Studien zur Erhebung von Daten zur Fertilität für Norepinephrin durchgeführt.

4.7. Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es sind keine Informationen verfügbar. Daher wird das Führen von Fahrzeugen oder das Bedienen von Maschinen nicht empfohlen.

4.8 Nebenwirkungen

In Tabelle 2 sind die Nebenwirkungen aufgelistet, die nach der Behandlung mit Norepinephrin aufgetreten sind. Diese Daten wurden weitgehend aus Spontanmeldungen gesammelt, und aufgrund der Probleme bei der Berechnung der Meldehäufigkeit aus Spontanmeldungen ist die Häufigkeit der aufgelisteten Nebenwirkungen „nicht bekannt“ (kann auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden). Innerhalb jeder Systemorganklasse (SOK) werden die Nebenwirkungen in der Reihenfolge abnehmender Häufigkeit angegeben.

Tabelle 2 Durch Spontanmeldungen berichtete Nebenwirkungen unter Norepinephrin

Systemorganklasse (SOK)	Nebenwirkung
Psychiatrische Erkrankungen	Angst, Schlaflosigkeit, Verwirrtheit, Schwäche, psychotische Zustände.
Erkrankungen des Nervensystems	Vorübergehende Kopfschmerzen, Tremor
Herzerkrankungen	Bradykardie ¹ , Arrhythmien, EKG-Veränderungen, Tachykardie, kardiogener Schock, Stress-Kardiomyopathie, Palpitationen, erhöhte Kontraktilität des Herzmuskels aufgrund der beta-adrenergen Wirkung auf das Herz (inotrop und chronotrop)
Gefäßerkrankungen	Hypertonie, periphere Ischämie ² einschließlich Gangrän der Extremitäten, Verringerung des Plasmavolumens bei längerer Anwendung, ischämische Läsionen aufgrund starker vasokonstriktorisches Wirkung, die zu Kälte und Blässe in den Gliedmaßen führen kann
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Blässe, Leckage der Haut, bläuliche Hautfarbe, Wärmegefühl oder Rötung der Haut, Hautausschlag, Nesselsucht oder Juckreiz
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Harnretention
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Extravasation, Nekrose an der Injektionsstelle

¹ Bradykardie, wahrscheinlich als Reflex auf ein Ansteigen des Blutdrucks

² Ischämie infolge starker vasokonstriktorisches Wirkung und Gewebhypoxie

Die kontinuierliche Verabreichung eines Vasopressors zur Aufrechterhaltung des Blutdrucks ohne Blutvolumensubstitution kann zu den folgenden Symptomen führen:

- schwere periphere und viszerale Vasokonstriktion
- verminderter renaler Blutfluss
- verminderte Urinproduktion
- Hypoxie
- erhöhte Serum-Laktatwerte.

Im Falle von Überempfindlichkeit oder Überdosierung können die folgenden Wirkungen häufiger auftreten: Hypertonie, Photophobie, Retrosternalschmerzen, Rachenschmerzen, Blässe, übermäßiges Schwitzen und Erbrechen.

Die blutdrucksteigernde Wirkung (infolge der adrenergen Wirkung auf die Gefäße) kann durch die gleichzeitige Gabe eines Alpha-Blockers (Phentolaminmesilat) vermindert werden, wohingegen die Gabe eines Beta-Blockers (Propranolol) aufgrund der beta-1-adrenergen Stimulierung zu einer

Verminderung der stimulierenden Wirkung des Arzneimittels auf das Herz und einer Verstärkung der hypertensiven Wirkung (aufgrund der Verringerung der arteriölen Dilatation) führen kann.

Die langfristige Verabreichung stark wirksamer blutdrucksteigernder Arzneimittel kann zu einer Verringerung des Plasmavolumens führen, was durch eine geeignete kontinuierliche Flüssigkeits- und Elektrolytersatztherapie korrigiert werden soll. Falls das Plasmavolumen nicht korrigiert wird, kann es bei Abbruch der Infusion erneut zu einer Hypotonie kommen, oder der Blutdruck kann unter dem Risiko einer schweren peripheren und viszerale Gefäßverengung mit verringertem Blutfluss aufrechterhalten werden.

Es kann eine Hypertonie auftreten, die sowohl mit einer Bradykardie als auch mit Kopfschmerzen und einer peripheren Ischämie, einschließlich einer Gangrän der Extremitäten, verbunden sein kann.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung

dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Überdosierung kann zu Kopfschmerzen, schwerer Hypertonie, Reflexbradykardie, ausgeprägter Erhöhung des peripheren Widerstands und vermindertem Herzauswurfvolumen führen. Diese Wirkungen können von starken Kopfschmerzen, zerebraler Blutung, Photophobie, Retrosternalschmerzen, Blässe, Fieber, übermäßigem Schwitzen, Lungenödem und Erbrechen begleitet sein.

Behandlung

Im Fall einer versehentlichen Überdosierung, die sich durch eine übermäßige Blutdruckerhöhung zeigt, ist das Arzneimittel abzusetzen, bis sich der Zustand des Patienten stabilisiert hat.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Herztherapie, adrenerge und dopaminerge Mittel, ATC-Code: C01CA03

Norepinephrin hat eine sehr starke Wirkung auf Alpha-Rezeptoren und eine eher mäßige Wirkung auf Beta-1-Rezeptoren. Norepinephrin verursacht eine allgemeine Vasokonstriktion, mit Ausnahme der Koronargefäße, die es indirekt durch Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs erweitert. Dadurch kommt es zu einer Steigerung der Kontraktionskraft (und in Abwesenheit einer vagalen Hemmung) zu einer Zunahme der Myokardkontraktionsrate. Der periphere Widerstand nimmt zu und der diastolische und systolische Druck steigen an.

Die vaskulären Effekte der normalerweise klinisch verwendeten Dosen resultieren aus der simultanen Stimulation der alpha- und beta-adrenergen Rezeptoren im Herz- und Gefäßsystem. Außer im Herzen wirkt Norepinephrin überwiegend auf Alpharezeptoren. Dadurch kommt es zu einer Steigerung der Kontraktionskraft und (in Abwesenheit einer vagalen Hemmung) zu einer Zunahme der Myokardkontraktionsrate. Der periphere Widerstand nimmt zu und der diastolische und systolische Druck steigen an.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Es existieren zwei Stereoisomere von Norepinephrin. Das biologisch aktive L-Isomer ist als Wirkstoff in Norepinephrin Kalceks 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthalten.

Resorption

- Subkutan: Schwach
- Oral: Norepinephrin wird nach oraler Aufnahme im Gastrointestinaltrakt rasch deaktiviert.
- Nach intravenöser Verabreichung hat Norepinephrin eine Plasmahalbwertszeit von ca. 1 bis 2 Minuten.

Verteilung

Norepinephrin wird durch eine Kombination von zellulärer Wiederaufnahme und Metabolisierung rasch aus dem Plasma entfernt. Norepinephrin durchdringt die Blut-Hirn-Schranke nicht leicht.

Biotransformation

- Methylierung durch Catechol-O-Methyltransferase
- Desaminierung durch Monoaminoxidase (MAO)
- Endmetabolit von beiden ist 4-Hydroxy-3-Methoxymandelsäure
- Zu den intermediären Metaboliten gehören Normetanephrin und 3,4-Dihydroxymandelsäure.

Elimination

Norepinephrin wird hauptsächlich in Form von Glucuronid- oder Sulfatkonjugaten der Metabolite im Urin ausgeschieden.

Bis zu 16% einer intravenösen Dosis werden unverändert im Urin mit methylierten und desaminierten Metaboliten in freier und konjugierter Form ausgeschieden.

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten über Erfahrungen mit pharmakokinetischen Studien in pädiatrischen Altersgruppen vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die meisten Nebenwirkungen, die auf Sympathomimetika zurückzuführen sind, resultieren aus einer übermäßigen Stimulation des sympathischen Nervensystems über die verschiedenen adrenergen Rezeptoren.

Norepinephrin kann die Plazentaperfusion beeinträchtigen und eine fetale Bradykardie auslösen. Es könnte ebenso eine kontraktile Wirkung auf den schwangeren Uterus haben und im Spätstadium einer Schwangerschaft zu einer Asphyxie des Fetus führen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid

Salzsäure 36 % (zur pH-Wert-Einstellung)

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Von Infusionslösungen, die Norepinephrintartrat enthalten, wurde eine Inkompatibilität mit den folgenden Wirkstoffen berichtet: Eisensalze, alkalische und oxidierende Substanzen, Barbiturate, Chlorpheniramin, Chlorothiazid, Nitrofurantoin, Novobiocin, Phenytoin, Natriumbicarbonat, Natriumiodid, Streptomycin, Sulfadiazin, Sulfafurazol.

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnet

1 ml, 2 ml: 18 Monate

4 ml, 5 ml, 8 ml, 10 ml: 2 Jahre

Haltbarkeit nach Öffnen der Ampulle

Nach dem Öffnen soll die verdünnte Lösung sofort zubereitet werden.

Haltbarkeit nach Verdünnung

Die chemische und physikalische gebrauchsfertige Stabilität wurde für 48 Stunden bei 25 °C und 2-8 °C für eine Verdünnung von 4 mg/l und 40 mg/l Norepinephrin in 0,9 % Natriumchlorid-Lösung (9 mg/ml) oder in 5 % Glucose-Lösung (50 mg/ml) oder in 0,9 % Natriumchlorid-Lösung (9 mg/ml) mit 5 % Glucose-Lösung (50 mg/ml) nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht soll das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Dauer der Lagerung und die Bedingungen vor der Anwendung, die nicht länger als 24 Stunden bei 2 bis 8 °C sein sollen, in der Verantwortung des Anwenders, es sei denn, die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Die Ampullen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 ml, 2 ml, 4 ml, 5 ml, 8 ml und 10 ml Lösung in farblosen Glasampullen mit einer Sollbruchstelle (One-Point-Cut). Die Ampullen sind in einer Papierpackung und in einem Umkarton verpackt.

Packungsgrößen: 5 oder 10 Ampullen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur zum einmaligen Gebrauch. Nicht verbrauchten Inhalt entsorgen.

Vor der Verwendung ist die Lösung visuell zu überprüfen. Die Lösung darf nicht verwendet werden, wenn sie sichtbare Partikel/Feststoffe enthält.

Verwenden Sie die Lösung nicht für die Infusion, wenn sie eine braune Farbe aufweist.

Vor der Anwendung verdünnen mit:

- 5 % Glucose (50 mg/ml) Lösung oder
- 0,9 % Natriumchlorid (9 mg/ml) Lösung oder
- 0,9 % Natriumchlorid (9 mg/ml) Lösung mit 5 % Glucose (50 mg/ml) Lösung.

Entweder 2 ml Konzentrat zu 48 ml Glucose 50 mg/ml (5%) Lösung (oder einer der anderen oben genannten Lösungen zur Verdünnung) zur Verabreichung mittels Spritzenpumpe hinzufügen oder 20 ml Konzentrat zu 480 ml Glucose 50 mg/ml (5%) Lösung (oder einer der anderen oben genannten Lösungen zur Verdünnung) zur Verabreichung mittels Tropfenzähler hinzufügen. In beiden Fällen beträgt die Endkonzentration der Infusionslösung 40 mg/l Norepinephrin, entsprechend 80 mg/l Norepinephrintartrat. Es können auch andere Verdünnungen als 40 mg/l Norepinephrin verwendet werden (siehe Abschnitt 4.2). Wenn andere Verdünnungen als 40 mg/l Norepinephrin verwendet werden, überprüfen Sie die Berechnung der Infusionsrate sorgfältig, bevor Sie mit der Behandlung beginnen.

Das Arzneimittel ist mit Infusionsbeuteln aus Polyvinylchlorid (PVC), Ethylvinylacetat (EVA) oder Polyethylen (PE) kompatibel.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AS "Kalceks"
Krustpils iela 71E
1057 Rīga
Lettland

Mitvertrieb:
EVER Pharma GmbH
Oppelner Straße 5
82194 Gröbenzell
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

2204360.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

17 August 2020

10. STAND DER INFORMATION

08/2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig