Fresenius Kabi

Noradrenalin Kabi 1 mg/ml
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Noradrenalin Kabi 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Milliliter Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 1 mg Noradrenalin (Norepinephrin)-Base entsprechend 2 mg Noradrenalin (Norepinephrin)-Tartrat.
Die Zusammensetzung pro Ampulle ist in der folgenden Tabelle angegeben:

Siehe Tabelle 1

Bei empfehlungsgemäßer Verdünnung enthält jeder Milliliter 40 Mikrogramm Noradrenalin-Base entsprechend 80 Mikrogramm Noradrenalin-Tartrat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Dieses Arzneimittel enthält 3,4 mg Natrium pro ml.
8 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthalten 27,2 mg Natrium.
10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthalten 34 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Klare, farblose bis gelbliche Lösung, praktisch frei von sichtbaren Partikeln

pH-Wert: 3,0 – 4,0

Osmolarität: ungefähr 300 mOsm/l

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Noradrenalin Kabi 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung wird bei Erwachsenen als Notfallarzneimittel zur Wiederherstellung des Blutdrucks bei akuter Hypotonie angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene
Bei Verdünnungen gemäß Abschnitt 6.6, beträgt die Endkonzentration der Infusionslösung 40 mg/Liter Noradrenalin-Base, entsprechend 80 mg/Liter Noradrenalin-Tartrat.

Einige Ärzte ziehen möglicherweise die Verdünnung auf andere Konzentrationen vor. Wenn andere Verdünnungen als 40 mg/Liter verwendet werden, ist vor Behandlungsbeginn sorgfältig die Berechnung der Infusionsgeschwindigkeit zu überprüfen.

Initiale Infusionsgeschwindigkeit:
Die anfängliche Infusionsgeschwindigkeit sollte zwischen 10 ml/Stunde und 20 ml/Stunde (0,16 bis 0,32 ml/min) betragen. Dies entspricht 0,4 mg/Stunde bis 0,8 mg/Stunde Noradrenalin-Base (0,8 mg/Stunde bis 1,6 mg/Stunde Noradrenalin-Tartrat).
Einige Ärzte ziehen es möglicherweise vor, mit einer niedrigeren anfänglichen Infusionsgeschwindigkeit von 5 ml/Stunde (0,08 ml/min) entsprechend 0,2 mg/Stunde Noradrenalin-Base (0,4 mg/Stunde Noradrenalin- Tartrat) zu beginnen.

Dosistitration:
Wenn eine Noradrenalin-Infusion angelegt wurde, ist die Dosis in Schritten von 0,05 – 0,1 µg/kg/min Noradrenalin-Base entsprechend der beobachteten blutdruckerhöhenden Wirkung zu titrieren. 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.

Siehe Tabelle 2

Dauer der Anwendung und Überwachung
Die Infusion mit Noradrenalin ist solange fortzusetzen, bis ohne Therapie ein ausreichender Blutdruck und eine ausreichende Gewebeperfusion aufrechterhalten werden kann. Der Patient soll für die Dauer der Noradrenalin-Therapie sorgfältig überwacht werden.
Noradrenalin darf nur von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden, dass mit seiner Anwendung vertraut ist und über geeignete Einrichtungen zur angemessenen Überwachung des Patienten verfügt.

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

Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung
Es gibt keine Erfahrung zur Behandlung von Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung.

Ältere Patienten
Im Allgemeinen soll die Auswahl der Dosis für einen älteren Patienten mit Vorsicht erfolgen, wobei am unteren Ende des Dosie-

Tabelle 1

Menge an Konzentrat	Menge an Noradrenalin-Base	Menge an Noradrenalin-Tartrat
1 ml	1 mg	2 mg
4 ml	4 mg	8 mg
5 ml	5 mg	10 mg
8 ml	8 mg	16 mg
10 ml	10 mg	20 mg

Tabelle 2 Dosistitration von Noradrenalin Infusionslösung

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

rungsbereichs begonnen werden soll, um die größere Häufigkeit von verminderter Leber-, Nieren- oder Herzfunktion und Begleiterkrankungen oder anderen medikamentösen Therapien zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 4.4).

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

Art der Anwendung

Verabreichungsweg
Zur intravenösen Anwendung nur nach Verdünnung.
Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.
Die Infusion soll mit kontrollierter Geschwindigkeit entweder über eine Spritzenpumpe, eine Infusionspumpe oder einen Tropfenzähler erfolgen.

Noradrenalin Kabi soll verdünnt und über einen zentralen Venenkatheter verabreicht werden.
Wenn kein zentraler Venenkatheter verwendet wird, sollte die Noradrenalin-Infusion, wann immer möglich, in eine große Vene, insbesondere eine antekubitale Vene, verabreicht werden, um das Risiko einer ischämischen Nekrose (Haut, Extremitäten) zu minimieren (siehe Abschnitt 4.4 „Extravasation").
Eine Kathetereinbindetechnik (*catheter tie-in technique*) sollte nach Möglichkeit vermieden werden, da die Behinderung des Blutflusses um den Schlauch zu einer Stase und einer erhöhten lokalen Konzentration des Arzneimittels führen kann.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Hypotonie aufgrund von Blutvolumenmangel (Hypovolämie) (siehe Abschnitt 4.4).
- darf nicht bei einer Narkose mit Cyclopropan oder Halothan angewendet werden, da dies schwerwiegende Herzrhythmusstörungen einschließlich Kammerflimmern verursachen kann. Wechselwirkungen siehe Abschnitt 4.5.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nicht unverdünnt anwenden.

Noradrenalin ist bei Patienten, die aufgrund einer Hypovolämie hypotensiv sind, kontraindiziert, kann jedoch als kurzfristige Notfallmaßnahme zur Aufrechterhaltung der Durchblutung der Koronar- und Zerebralarterien gegeben werden, bis eine Blutvolumenersatztherapie abgeschlossen werden kann (siehe Abschnitt 4.3).

Noradrenalin ist nur in Verbindung mit einem angemessenen Blutvolumenersatz anzuwenden (siehe Abschnitt 4.8).

Wird Noradrenalin 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, Gewebehypoxie 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 Noradrenalin 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 Gewebeperfusion mit anschließender Gewebehypoxie und Lactatacidose und möglicher ischämischer Schädigung aufrechterhalten werden; in seltenen Fällen wurde über Gangrän der Extremitäten berichtet.

Bei der Infusion von Noradrenalin sind der Blutdruck und die Blutflussgeschwindigkeit regelmäßig zu überprüfen, 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 unten, Abschnitt „Extravasation").

Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit koronarer, mesenterischer oder peripherer Gefäßthrombose geboten, da Noradrenalin die Ischämie verschlimmern und das Infarktareal vergrößern kann, es sei denn, die Verabreichung von Noradrenalin 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.

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. Noradrenalin soll für Patienten mit kardiogenem Schock und refraktärer Hypotonie reserviert bleiben, insbesondere für Patienten ohne erhöhten systemischen Gefäßwiderstand.

Beim Auftreten von Herzrhythmusstörungen während der Behandlung muss die Dosis reduziert werden.

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

Die Verwendung von Pressoraminen mit Chloroform, Enfluran oder anderen halogenierten Anästhetika kann zu schweren Herzrhythmusstörungen führen. Da die Möglichkeit eines erhöhten Risikos für Kammerflimmern besteht ist Noradrenalin bei Patienten, die diese oder andere herzsensibilisierende Wirkstoffe erhalten oder eine tiefe Hypoxie oder Hyperkapnie aufweisen, mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.5). Die Verwendung mit Cyclopropan- und Halothanbetäubungsmitteln ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Noradrenalin sollte bei Patienten, die Monoaminoxidase (MAO)-Inhibitoren erhalten oder innerhalb von 14 Tagen nach Absetzen einer solchen Therapie und bei Patienten, die trizyklische Antidepressiva, adrenerge/serotoninerge Arzneimittel oder Linezolid erhalten, mit äußerster Vorsicht angewendet werden, da es zu einer schweren, anhaltenden Hypertonie kommen kann (siehe Abschnitt 4.5).

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 Noradrenalin 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 Noradrenalin reagieren aufgrund der größeren Häufigkeit von verminderter Leber-, Nieren- oder Herzfunktion und aufgrund von Begleiterkrankungen oder anderen medikamentösen Therapien.

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

Noradrenalin soll nur von Ärzten verwendet werden, die mit den speziellen Indikationen für die Anwendung von Noradrenalin vertraut sind.
Wo dies angezeigt ist, muss vor und/oder während der Therapie mit Noradrenalin eine geeignete Blut- oder Flüssigkeitsersatztherapie zusammen mit der Einnahme der Rückenlage mit Hochlagerung der Beine eingeleitet und aufrechterhalten werden. Bei der Infusion von Noradrenalin 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 Noradrenalingabe nie unbeaufsichtigt bleiben. Hypertonie kann schließlich zu einem akuten Lungenödem,

zu Herzrhythmusstörungen oder zum Herzstillstand führen.
Die Infusion von Noradrenalin soll schrittweise vermindert werden, da ein abrupter Abbruch zu einem gefährlichen Blutdruckabfall führen kann.

Die blutdrucksteigernde Wirkung (infolge der adrenergen Wirkung auf die Gefäße) kann durch die gleichzeitige Gabe eines Alpha-Blockers vermindert werden, wohingegen die Gabe eines Beta- Blockers 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 arteriolären Dilatation) führen kann.

Extravasation

Die Infusionsstelle soll häufig auf Durchgängigkeit geprüft werden. Eine Extravasation von Noradrenalin 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 Undichtigkeit ermöglicht. 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.
Okklusive Gefäßerkrankungen (z. B. Atherosklerose, Arteriosklerose, diabetische Endarteritis, Buerger-Krankheit) treten in den unteren Extremitäten häufiger auf als in den oberen Extremitäten; vermeiden Sie daher die Beinvenen bei älteren Patienten oder bei Patienten, die an solchen Erkrankungen leiden.

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.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 3,4 mg Natrium pro ml, entsprechend 0,17 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Nicht empfehlenswerte Kombinationen
- Flüchtige halogenhaltige Anästhetika: schwere ventrikuläre Arrhythmie (gesteigerte kardiale Erregbarkeit) (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).
- 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, Tripelennaminhydrochlorid und Desipramin: erhebliche Verstärkung der Toxizität von Noradrenalin.
- Antihistaminika, da einige Antihistaminika die Aufnahme von Katecholaminen durch das periphere Gewebe blockieren und die Toxizität von injiziertem Noradrenalin erhöhen können.

Kombinationen, die Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und eine engmaschige medizinische Überwachung erfordern (siehe Abschnitt 4.4)
- Nicht-selektive Monooxidase (MAO)-Hemmer: Verstärkung der blutdrucksteigernden Wirkung des Sympathomimetikums, die für gewöhnlich nur mäßig ist.
- Selektive MAO-A-Hemmer: Entsprechend der Wirkung der nicht-selektiven MAO-Hemmer besteht das Risiko einer Verstärkung der blutdrucksteigernden Wirkung.
- Linezolid: Entsprechend der Wirkung der nicht-selektiven MAO-Hemmerbesteht das Risiko einer Verstärkung der blutdrucksteigernden Wirkung.

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

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

Bei der Anwendung von Noradrenalin 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 vasokonstriktorischen Wirkungen verstärken.

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

Desmopressin oder Vasopressin: die antidiuretische Wirkung ist vermindert.

Lithium vermindert die Wirkung von Noradrenalin.

Noradrenalin-Infusionslösungen dürfen nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden (außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Noradrenalin kann die Plazentaperfusion beeinträchtigen und eine fetale Bradykardie auslösen. Es kann 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 sollten daher gegen den potenziellen Nutzen für die Mutter abgewogen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel mit der Muttermilch ausgeschieden wird. Stillen wird generell bei der Anwendung von Noradrenalin als Notfallbehandlung bei akuter Hypotonie nicht empfohlen.

Fertilität

Es wurden keine Studien zur Erhebung von Daten zur Fertilität für Noradrenalin 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 3 sind die Nebenwirkungen aufgelistet, die nach der Behandlung mit Noradrenalin 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.

Siehe Tabelle 3 auf Seite 4

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.

Die kontinuierliche Verabreichung eines Vasopressors zur Aufrechterhaltung des Blutdrucks ohne Volumensubstitution kann zu den folgenden Symptomen führen (siehe Abschnitt 4.4):
- schwere periphere und viszerale Vasokonstriktion
- verminderter renaler Blutfluss
- verminderte Urinproduktion
- Hypoxie
- erhöhte Serum-Laktatwerte.

Tabelle 3 Durch Spontanmeldungen berichtete Nebenwirkungen unter Noradrenalin

Systemorganklasse	Nebenwirkung
Psychiatrische Erkrankungen	Angst, Schlaflosigkeit, Verwirrung, Schwäche, psychotische Zustände.
Erkrankungen des Nervensystems	Vorübergehende Kopfschmerzen, Tremor
Augenerkrankungen	Akutes Glaukom (sehr häufig bei Patienten mit einer anatomischen Prädisposition für einen Verschluss des Kammerwinkels).
Herzerkrankungen	Bradykardie[1], Arrhythmien (siehe Abschnitt 4.4), EKG-Veränderungen, Tachykardie, kardiogener Schock, Stress-Kardiomyopathie, Palpitationen, erhöhte Kontraktilität des Herzmuskels aufgrund der beta-adrenergen Wirkung auf das Herz (inotrop und chonotrop), akute Herzinsuffizienz,
Gefäßerkrankungen	Hypertonie (siehe Abschnitt 4.4), periphere Ischämie[2] einschließlich Gangrän der Extremitäten, Verringerung des Plasmavolumens bei längerer Anwendung
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe, Ateminsuffizienz oder Atemnot
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Blässe, Vernarbung der Haut, bläuliche Hautfarbe, Wärmegefühl oder Rötung der Haut, Hautausschlag, Nesselsucht oder Juckreiz
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Harnretention
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 vasokonstriktorischer Wirkung und Gewebehypoxie

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: http://www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Überdosierung kann zu 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

Wirkmechanismus

Die vaskulären Effekte der üblicherweise klinisch verwendeten Dosen resultieren aus der simultanen Stimulation der alpha- und beta-adrenergen Rezeptoren im Herz- und Gefäßsystem. Außer im Herzen wirkt Noradrenalin überwiegend auf Alpharezeptoren.

Pharmakodynamische Wirkungen

Dadurch kommt es zu einer Steigerung der Kontraktionskraft und (in Abwesenheit einer vagalen Hemmung) zu einer Zunahme der Frequenz der myokardialen Kontraktion. Der periphere Widerstand steigt sowie diastolischer und systolischer Druck werden erhöht.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Der Anstieg des Blutdrucks kann zu einer reflexartigen Verringerung der Herzfrequenz führen.
Die Vasokonstriktion kann zu einem verminderten Blutfluss in den Nieren, der Leber, der Haut und der glatten Muskulatur führen. Lokale Vasokonstriktion kann eine Hämostase und/oder Nekrose verursachen.

Die Wirkung auf den Blutdruck verschwindet 1 – 2 Minuten nach Abbruch der Infusion.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Es existieren zwei Stereoisomere von Noradrenalin, das biologisch aktive L-Isomer ist jenes, das in Noradrenalin Kabi 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthalten ist.

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

Verteilung:
- Noradrenalin wird durch eine Kombination von zellulärer Wiederaufnahme und Metabolisierung rasch aus dem Plasma entfernt. Es überwindet die Blut-Hirn-Schranke nur schwer.

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

Elimination:

Noradrenalin 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.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Natriumhydroxid (zur pH-Wert Einstellung)
Salzsäure 37 % (zur pH-Wert Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Noradrenalin Kabi darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.
Von Infusionslösungen, die Noradrenalin-Tartrat 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.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre
Haltbarkeit nach dem Öffnen der Ampulle:
Das Arzneimittel muss unmittelbar nach dem ersten Öffnen verwendet werden.

Haltbarkeit nach Verdünnung:
Die chemische und physikalische gebrauchsfertige Stabilität wurde für 24 Stunden bei 25 °C nachgewiesen.
Aus mikrobiologischer Sicht ist das Arzneimittel sofort zu verwenden. 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 Ampulle 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

Typ-I-Klarglasampullen, die 1 ml Konzentrat (in Packungsgrößen zu 5, 10 oder 50), 4 ml, 5 ml, 8 ml und 10 ml (jeweils in Packungsgrößen zu 5 oder 10) des Konzentrats enthalten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur zur einmaligen Verwendung.

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

Anweisungen zur Verdünnung:
Entweder 2 ml Konzentrat zu 48 ml Verdünnungsmittel zur Verabreichung mittels Spritzenpumpe hinzufügen oder 20 ml Konzentrat zu 480 ml Verdünnungsmittel zur Verabreichung mittels Tropfenzähler hinzufügen. In beiden Fällen beträgt die Endkonzentration der Infusionslösung 40 mg/Liter Noradrenalin-Base (entsprechend 80 mg/Liter Noradrenalin-Tartrat). Es können auch andere Verdünnungen als 40 mg/Liter Noradrenalin-Base verwendet werden (siehe Abschnitt 4.2). Wenn andere Verdünnungen als 40 mg/Liter Noradrenalin-Base verwendet werden, überprüfen Sie die Berechnung der Infusionsrate sorgfältig, bevor Sie mit der Behandlung beginnen.

Die folgenden Verdünnungsmittel können verwendet werden:
Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) mit Glucose 50 mg/ml (5 %) Infusion.
Glucose 50 mg/ml (5 %) Infusion
Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Infusion

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

7000317.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
03. September 2021

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt