

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Noradrenalin Aguettant 0,25 mg/ml Infusionslösung
Noradrenalin (Norepinephrin)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Infusionslösung enthält 0,5 mg Noradrenalartrant, entsprechend 0,25 mg Noradrenalin-Base.
Jede 50 ml Durchstechflasche enthält 25 mg Noradrenalartrant, entsprechend 12,5 mg Noradrenalin-Base.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jeder ml Infusionslösung enthält 3,5 mg Natrium, entsprechend 0,2 mmol Natrium.

Jede 50 ml Durchstechflasche enthält ungefähr 177,3 mg Natrium entsprechend 7,7 mmol Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung

Klare, farblose oder leicht gelbliche Lösung

pH-Wert = 3,2–3,8

Osmolalität: 260–320 mOsm/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Noradrenalin Aguettant ist für die fortlaufende Behandlung von hypotensiven Notfällen bei Erwachsenen mit einem Körpergewicht über 50 kg mit steigendem Noradrenalin-Bedarf, indiziert.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Nur zur intravenösen Anwendung.

Noradrenalin Aguettant darf nicht zur Einleitung einer Vasopressor-Therapie verwendet werden. Es kann bei Patienten angewendet werden, die bereits eine Noradrenalin-Therapie erhalten und bei denen eine Dosissteigerung klinisch nachgewiesen ist, so dass mit der Gabe bei einer Infusionsgeschwindigkeit von 2 ml/h begonnen werden kann.

Noradrenalin Aguettant darf nur intravenös über Zentralvenenkatheter verabreicht werden, um das Risiko einer Extravasation mit nachfolgender Gewebenekrose zu minimieren.

Noradrenalin Aguetant muss mit kontrollierter Infusionsgeschwindigkeit mithilfe einer Infusionspumpe verabreicht werden.

Noradrenalin Aguetant darf vor der Anwendung nicht verdünnt werden. Die Infusionslösung wird gebrauchsfertig geliefert. Sie darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Blutdruckkontrolle:

Der Blutdruck muss während der gesamten Therapiedauer sorgfältig überwacht und bevorzugt mithilfe arterieller Blutdrucküberwachung kontrolliert werden. Der Patient muss während der gesamten Noradrenalin-Therapie (Norepinephrin-Therapie) sorgfältig überwacht werden.

Dosierung

Anfangsdosis:

Die Anfangsdosis Noradrenalin-Base liegt üblicherweise zwischen 0,05 und 0,15 Mikrogramm/kg/min. Diese Anfangsdosis ist über eine geringer konzentrierte Noradrenalin-Lösung zu verabreichen, welche eine bessere Titration in Schritten von 0,05–0,1 µg/kg/min erlaubt.

Erhaltungsdosis:

Die empfohlene Erhaltungsdosis Noradrenalin-Base liegt im Bereich zwischen 0,05–1,5 Mikrogramm/kg/min (Beispiel: wenn der Patient 70 kg wiegt und 0,60 Mikrogramm/kg/min, d.h. 2,52 mg/h, benötigt, muss die Noradrenalin 0,25 mg/ml Lösung mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 10 ml/h verabreicht werden). Wenn die benötigte Dosis zeitlich und in Abhängigkeit vom Zustand des Patienten angepasst werden muss, kann die Infusionsgeschwindigkeit in Schritten von 0,1 ml/h titriert werden (dies entspricht im obigen Beispiel einer Veränderung der stündlichen Dosis um 1 %).

Dosistitration:

Noradrenalin Aguetant ist mit einer geeigneten Infusionspumpe zu verabreichen, die das angegebene Mindestvolumen präzise und gleichmäßig mit einer genau kontrollierten Infusionsgeschwindigkeit gemäß der Dosistitrationsempfehlung abgeben kann.

Nach der Einleitung der Noradrenalin-Infusion ist die Dosis gemäß der beobachteten blutdrucksteigernden Wirkung in Schritten von 0,05–0,1 µg/kg/min Noradrenalin-Base zu titrieren.

Die zur Erzielung und Aufrechterhaltung des normalen Blutdrucks benötigte Dosis ist stark individuell abhängig.

Das Ziel sollte ein normal niedriger systolischer Blutdruck (100–120 mmHg) bzw. ein adäquater mittlerer arterieller Blutdruck (über 65 mmHg, je nach Zustand des Patienten) sein.

Eine manuelle, erste Bolusgabe zu Behandlungsbeginn wird nicht empfohlen.

Besondere Vorsicht ist während der Infusion geboten, um die hämodynamische Instabilität zu vermeiden.

Bei andauernder Noradrenalininfusion ist ein Doppelpumpensystem mit erweitertem Set, um das Totraumvolumen zu verringern, zu bevorzugen.

Noradrenalin Aguettant 0,25 mg/ml Infusionslösung					
Gewicht des Patienten (kg)	Dosierung (µg/kg/min) Noradrenalin-Base	Dosierung (µg/kg/min) Noradrenalin tartrat	Dosierung (mg/h) Noradrenalin-Base	Dosierung (mg/h) Noradrenalin tartrat	Infusionsgeschwindigkeit (ml/h)
50	0,25	0,5	0,75	1,5	3,0
	0,5	1	1,5	3	6,0
	1	2	3	6	12,0
	1,5	3	4,5	9	18,0
60	0,25	0,5	0,9	1,8	3,6
	0,5	1	1,8	3,6	7,2
	1	2	3,6	7,2	14,4
	1,5	3	5,4	10,8	21,6
70	0,25	0,5	1,05	2,1	4,2
	0,5	1	2,1	4,2	8,4
	1	2	4,2	8,4	16,8
	1,5	3	6,3	12,6	25,2
80	0,25	0,5	1,2	2,4	4,8
	0,5	1	2,4	4,8	9,6
	1	2	4,8	9,6	19,2
	1,5	3	7,2	14,4	28,8
90	0,25	0,5	1,35	2,7	5,4
	0,5	1	2,7	5,4	10,8
	1	2	5,4	10,8	21,6
	1,5	3	8,1	16,2	32,4
100	0,25	0,5	1,5	3	6,0
	0,5	1	3	6	12,0
	1	2	6	12	24,0
	1,5	3	9	18	36,0

h: Stunde

Behandlungsdauer:

Die Behandlung ist solange fortzusetzen, bis eine hochdosierte vasoaktive Behandlung nicht mehr indiziert ist. Danach ist die Infusion allmählich zu reduzieren und später auf eine geringere Konzentration umzustellen. Ein abruptes Absetzen kann akute Hypotonie hervorrufen.

Ältere Patienten

Siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“.

Kinder und Jugendliche

Noradrenalin Aguettant ist nur für Erwachsene indiziert.

Zur Wirksamkeit und Sicherheit von Noradrenalin Aguettant in 50 ml gebrauchsfertiger Infusionslösung bei Kindern und Jugendlichen liegen keine Nachweise vor.

Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion

Zur Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion liegen keine Erfahrungen vor.

4.3 Gegenanzeigen

Verabreichung über eine periphere Kanüle und/oder periphere Vene.

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnung:

Noradrenalin ist kontraindiziert bei hypotensiven Patienten, bei denen ein Kreislaufkollaps in Verbindung mit Hypovolämie vorliegt und ausschließlich als Notfallmaßnahme zur Aufrechterhaltung der Blutzufuhr der Koronar- und Zerebralarterien bis zur Einleitung einer Volumenssubstitutionstherapie zulässig.

Noradrenalin Aguetant darf nur über einen Zentralvenenkatheter infundiert werden. Das Risiko einer Extravasation mit nachfolgender Gewebnekrose ist dabei sehr gering. Die Infusionsstelle muss regelmäßig kontrolliert werden. Wenn jedoch eine Extravasation auftritt, muss die Infusion sofort gestoppt und der Bereich unverzüglich mit Phentolamin infiltriert werden. Des Weiteren muss der Bereich engmaschig auf Besserung kontrolliert und bezüglich einer weiteren Behandlung bewertet werden, um den ischämischen Effekt rückgängig zu machen.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:

Noradrenalin Aguetant darf nicht zur Einleitung einer Vasopressor-Therapie eingesetzt werden. Generell ist in den folgenden Fällen von Hypotonie und Hypoperfusion eine sorgfältige Beurteilung erforderlich, da gegebenenfalls eine Reduktion der Noradrenalin-Dosis erforderlich ist:

- Schwere Funktionsstörung des linken Ventrikels in Verbindung mit akuter Hypotonie. Zeitgleich zur Diagnostik sollte mit einer unterstützenden Therapie begonnen werden. Noradrenalin sollte Patienten mit kardiogenem Schock und refraktärer Hypotonie vorbehalten bleiben, insbesondere bei nicht-erhöhtem systemischem Gefäßwiderstand.
- Hypotone Patienten mit Thrombosen der Koronar-, Mesenterial- oder peripheren Gefäße, Myokardinfarkt oder Prinzmetal-Angina. Hier muss besondere Vorsicht gelten, da Noradrenalin die begleitende Ischämie verstärken und den infarzierten Bereich vergrößern kann.
- Auftreten von Herzrhythmusstörungen unter der Noradrenalintherapie.

Vorsicht ist angezeigt bei Patienten mit Hyperthyroidismus oder Diabetes mellitus.

In Fällen, in denen Noradrenalin gleichzeitig mit Vollblut oder Plasma verabreicht werden muss, ist Letzteres über eine separate Tropfleitung zu verabreichen.

Dieses Arzneimittel enthält 177,3 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 8,9 % 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 empfohlene 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)

Kombinationen, bei denen Vorsichtsmaßnahmen erforderlich sind:

+ **Nicht-selektive 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, Linezolid und Methylenblau:** Entsprechend der Wirkung der nicht-selektiven MAO-Hemmer ist auf eine mögliche Verstärkung der blutdrucksteigernden Wirkung zu schließen. Sie dürfen nur unter engmaschiger medizinischer Überwachung angewendet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Aufgrund seiner Indikationen kann Noradrenalin nötigenfalls während der Schwangerschaft verabreicht werden.

Dabei müssen jedoch die pharmakodynamischen Eigenschaften des Wirkstoffs berücksichtigt werden. Noradrenalin kann die Durchblutung der Plazenta beeinträchtigen und fötale Bradykardie hervorrufen. In der Spätphase der Schwangerschaft kann es auch eine kontrahierende Wirkung auf den Uterus ausüben und zu fötaler Asphyxie führen.

Stillzeit

Zur Anwendung von Noradrenalin in der Stillzeit liegen keine Informationen vor.

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

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

- Psychiatrische Erkrankungen

Angststörungen

- Erkrankungen des Nervensystems

Kopfschmerzen, Tremor

- Augenerkrankungen

Akutes Glaukom (sehr häufig bei Patienten mit einer anatomischen Prädisposition für einen Verschluss des Kammerwinkels)

- Herzerkrankungen

Tachykardie, Bradykardie (wahrscheinlich als Reflex auf ein Ansteigen des Blutdrucks), Arrhythmie, Palpitationen, erhöhte Kontraktilität des Herzmuskels aufgrund der β -adrenergen Wirkung auf das Herz (inotrop und chronotrop), akute Herzinsuffizienz, Stress-Kardiomyopathie.

- Gefäßerkrankungen

Arterielle Hypertonie und Gewebehypoxie, ischämische Läsionen aufgrund starker vasokonstriktiver Wirkung (kann zu Kälte und Blässe in den Gliedmaßen und im Gesicht führen), Gangrän der Extremitäten.

- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Ateminsuffizienz oder Atemnot, Dyspnoe

- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Erbrechen

- Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Harnretention

- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Lokal: mögliche Reizung und Nekrose an der Injektionsstelle

Die kontinuierliche Verabreichung eines Vasopressors zur Aufrechterhaltung des Blutdrucks ohne Volumensubstitution 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, starkes Schwitzen und Erbrechen.

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Trisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung kann es zu folgenden Symptomen kommen: kutane Vasokonstriktion, Dekubitus, Kreislaufkollaps und Hypertonie.

Bei auftretenden Nebenwirkungen aufgrund von Überdosierung wird empfohlen, die Dosis, wenn möglich, zu senken.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Noradrenalin bewirkt eine starke Stimulation der Alpha-Rezeptoren in Blutgefäßen, wodurch diese kontrahieren. Noradrenalin wirkt außerdem auf Beta-1-Rezeptoren im Herzen, wo es zu einer positiv inotropen und zunächst positiv chronotropen Wirkung führt. Durch die Steigerung des Blutdrucks kann es reflexartig zu einer Senkung der Herzfrequenz kommen. Aufgrund der Vasokonstriktion kann der Blutfluss in Nieren, der Leber, Haut und glatter Muskulatur vermindert werden. Die lokale Konstriktion der Gefäße kann Hämostase und/oder Gewebenekrose hervorrufen.

Die Pressorwirkung klingt 1–2 Minuten nach Beendigung der Infusion ab. Die Ausbildung von Toleranz gegenüber den Wirkungen von Noradrenalin ist möglich.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Es existieren zwei Stereoisomere von Noradrenalin. Das biologisch aktive L-Isomer ist als Wirkstoff in Noradrenalin Aguetant enthalten.

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. Ein Passieren der Blut-Hirn-Schranke ist kaum zu erwarten.

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:

- Noradrenalin wird hauptsächlich in Form von Glucuronid- oder Sulfatkonjugaten der Metaboliten im Urin ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die meisten Nebenwirkungen ergeben sich aus der sympathomimetischen Wirkung einer übermäßigen Stimulation des sympathischen Nervensystems über die verschiedenen adrenergen Rezeptoren.

Noradrenalin kann die Durchblutung der Plazenta beeinträchtigen und fatale fötale Bradykardie hervorrufen. In der Spätphase der Schwangerschaft kann es auch eine kontrahierende Wirkung auf den Uterus ausüben und zu fataler fötaler Asphyxie führen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Dinatriumedetat
Salzsäure oder Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

1 Jahre
Das Produkt muss nach dem Öffnen unverzüglich verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus transparentem Typ-II-Glas mit Typ-I-Brombutyl-Stopfen und Aluminiumkappe, enthält 50 ml Infusionslösung, in Packungsgrößen von 1, 10 und 25 Durchstechflaschen.

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 bestimmt. Nicht verwendetes Arzneimittel entsorgen.

Noradrenalin Aguetant ist bereits verdünnt und gebrauchsfertig. Es muss ohne weitere Verdünnung angewendet werden und ist mit einer geeigneten Infusionspumpe zu verabreichen, die das angegebene Mindestvolumen präzise und gleichmäßig mit einer streng kontrollierten Infusionsgeschwindigkeit gemäß der Dosistitrationsempfehlung laut Abschnitt 4.2 abgeben kann.

Dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn die Lösung dunkler als leicht gelblich oder rosafarben ist oder Ablagerungen enthält.

Die sterile Lösung darf nicht verwendet werden, wenn sie nicht klar ist und Partikel enthält, oder wenn die Durchstechflasche einschließlich ihres manipulationssicheren Siegels nicht intakt ist.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

LABORATOIRE AGUETTANT
1, rue Alexander Fleming
69007 LYON
FRANKREICH

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 136609

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20/10/2015

10. STAND DER INFORMATION

10.2019

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.