FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Noradrenalin-hameln 0,2 mg/ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Lösung enthält 0,4 mg Noradrenalintartrat, entsprechend 0,2 mg Noradrenalin.
Jede 50-ml-Durchstechflasche enthält 20 mg Noradrenalintartrat, entsprechend 10 mg Noradrenalin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jeder ml Lösung enthält 3,55 mg Natrium.
Jede 50-ml-Durchstechflasche enthält 177,50 mg Natrium. Siehe Abschnitt 4.4.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung
Klare, farblose und oder beinahe farblose, partikelfreie Lösung
pH 3,2–4,2
Osmolalität 270–310 mOsmol/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Wird bei Erwachsenen angewendet als Notfallmaßnahme zur Wiederherstellung des Blutdrucks bei akuter Hypotonie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Anwendung von Noradrenalin-hameln 0,2 mg/ml Infusionslösung sollte mit einer geeigneten Spritzenpumpe erfolgen, die das festgelegte Mindestvolumen mit einer streng kontrollierten Infusionsrate entsprechend den Anweisungen zur Dosistitration präzise und kontinuierlich abgibt.

Der Patient sollte während der gesamten Dauer der Noradrenalin-Therapie sorgfältig überwacht werden. Der Blutdruck muss sorgfältig überwacht werden, vorzugsweise mittels arterieller Blutdruckmessung.

Dosierung

Erwachsene

Alle Dosisempfehlungen sind in Einheiten für Noradrenalin-**Base** angegeben.

Die Stabilisierung des Blutdrucks wird am besten durch eine intravenöse Infusion erreicht, d. h. mittels einer Spritzeninfusionspumpe. Abhängig von der aktuellen Kreislaufsituation wird an der Spritzeninfusionspumpe eine Durchflussrate von 0,3 ml/Stunde (entsprechend 1 Mikrogramm/Minute) bis 6 ml/Stunde (entsprechend 20 Mikrogramm/Minute) eingestellt. Die Dosierung richtet sich nach der aktuellen hämodynamischen Situation des Patienten und beträgt im Allgemeinen 1 – 20 Mikrogramm/Minute bei einem erwachsenen

Patienten, entsprechend 0,014 – 0,28 Mikrogramm/kg Körpergewicht und Minute. Je nach klinischer Situation können höhere Dosen erforderlich sein.

Blutvolumenmangel (Hypovolämie) und Azidose verringern die Wirksamkeit von Noradrenalin und sind so frühzeitig wie möglich auszugleichen.

Dauer der Behandlung:
Noradrenalin sollte so lange verabreicht werden, wie eine Unterstützung durch vasoaktive Medikamente angezeigt ist.

Abbruch der Behandlung:
Die Noradrenalin-Dosis sollte schrittweise verringert werden, da ein abrupter Abbruch zu akuter Hypotonie führen kann.

Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion
Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion wurde nicht nachgewiesen. Es liegen keine Daten vor.

Ältere Patienten
Die Plasmakonzentration und die Erscheinungsrate von Noradrenalin sind bei älteren Menschen erhöht. Daher können ältere Patienten besonders empfindlich auf die Wirkung von Noradrenalin reagieren.

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Nur zur intravenösen Anwendung

Noradrenalin-hameln 0,2 mg/ml Infusionslösung darf vor der Anwendung nicht verdünnt werden; sie wird gebrauchsfertig geliefert. Eine unbeabsichtigte Verdünnung von Noradrenalin-hameln 0,2 mg/ml Infusionslösung könnte zu einer Unterdosierung der Patienten und einer anhaltenden lebensbedrohlichen Hypotonie führen.

Noradrenalin-hameln 0,2 mg/ml Infusionslösung sollte als intravenöse Infusion über einen zentralen Venenkatheter oder über eine Kanüle verabreicht werden, die in eine ausreichend große Vene gelegt werden, um das Risiko einer Paravasation und einer anschließenden Gewebsnekrose zu minimieren.

Eine manuelle, erste Bolusgabe zu Behandlungsbeginn wird nicht empfohlen.

Besondere Vorsicht ist während der Anwendung per Spritze geboten, um eine hämodynamische Instabilität zu vermeiden. Eine kontinuierliche Verabreichung über ein Doppelpumpensystem mit erweitertem Set, um das Totraumvolumen zu verringern, sollte bevorzugt werden.
Das Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Siehe Abschnitt 6.2 betreffend Informationen über lnkompatibilitäten.

4.3 Gegenanzeigen

Noradrenalin darf in den folgenden Fällen nicht angewendet werden:
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Hypertonie
- Hyperthyreose
- Phäochromozytom

- Engwinkelglaukom
- Prostataadenom mit Restharnbildung
- paroxysmale Tachykardie
- hochfrequente absolute Arrhythmie
- schwere Nierenfunktionsstörung
- koronare und myokardiale Erkrankungen
- sklerotische Gefäßveränderungen
- Cor pulmonale

Noradrenalin darf nicht intraarteriell verabreicht werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Noradrenalin-hameln 0,2 mg/ml Infusionslösung ist für die Infusion über einen zentralen Venenkatheter oder eine Kanüle bestimmt, die in eine ausreichend große Vene gelegt werden. Eine Extravasation der Lösung kann eine lokale Gewebenekrose verursachen. Die Infusionsstelle sollte häufig kontrolliert werden. Wenn eine Extravasation auftritt, muss die Infusion sofort gestoppt und der Bereich umgehend mit Phentolamin infiltriert werden. Des Weiteren muss der Bereich engmaschig auf Besserung kontrolliert und bezüglich einer weiteren Behandlung zum Rückgängigmachen des ischämischen Effekts bewertet werden (siehe Abschnitt 4.9).
Bei nicht ausgeglichenem Plasmavolumen kann es zu schwerwiegender peripherer und viszeraler Vasokonstriktion mit der Gefahr einer Minderdurchblutung (z. B. verminderte Nierendurchblutung) und Gewebeschädigung mit Laktatazidose kommen. Daher unbedingt vor Gabe von Noradrenalin Flüssigkeitsausgleich durchführen!

Bei unausgeglichener diabetischer Stoffwechsellage sowie bei Hyperkalzämie und Hypokaliämie ist Vorsicht geboten.

Bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern mit Links-rechts-Shunt, wie z. B. persistierendes Foramen ovale, Vorhofseptumdefekt oder Ventrikelseptumdefekt, kann es aufgrund einer Erhöhung des Lungengefäßwiderstands durch Noradrenalin zu einem Rechts-links-Shunt kommen (Shuntumkehr, Eisenmenger-Reaktion).

Die Anwendung von Noradrenalin kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Zudem kann es bei Anwendung von Noradrenalin als Dopingmittel zu einer Gefährdung der Gesundheit kommen.

Natrium
Dieses Arzneimittel enthält 177,50 mg Natrium pro 50-ml-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

Während der Anästhesie mit Halothan, Enfluran, Isofluran oder anderen Inhalationsnarkotika ist bei gleichzeitiger Anwendung von Noradrenalin wegen der Gefahr von Herzrhythmusstörungen Vorsicht geboten. Ebenso ist bei einer Gabe von Präparaten, die das Herz für Arrhythmien sensibilisieren können, wie z. B. Digitalispräparaten, und solchen, die zu Hypokaliämie führen können, wie z. B. Diuretika, mit einer gesteigerten Bereitschaft zu Herzrhythmusstörungen zu rechnen.

Zu einer Wirkungsverstärkung von Noradrenalin bzw. einer Verstärkung der blutdruckerhöhenden Wirkung kann es bei gleichzeitiger Gabe folgender Substanzen kommen: tri- und tetrazyklische Antidepressiva, Parasympathikolytika (z. B. Atropin), bestimmte Antihistaminika (z. B. Diphenhydramin, Chlorphenamin), Guanethidin, Reserpin, Methyldopa, Levothyroxin, Carbazochrom, Ornipressin, Alkohol, Hemmstoffe der

Monoaminoxidase (MAO) und der Catechol-O-Methyltransferase (COMT), Theophyllin und seine Derivate in hohen Dosen, Linezolid und Methylenblau.

Die gleichzeitige Gabe von Lokalanästhetika kann zu gegenseitiger Wirkungsverstärkung führen.

Zu einer Wirkungsverminderung bzw. einer Abschwächung der blutdrucksteigernden Wirkung von Noradrenalin kann die gleichzeitige Gabe von Betablockern oder Phenothiazinen führen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Alpharezeptoren-Blockern (z. B. Phenoxybenzamin) kann sich die Noradrenalin-Wirkung sogar umkehren (= Blutdrucksenkung).

Die blutzuckersenkende Wirkung von Antidiabetika wird durch Noradrenalin vermindert.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Zur Anwendung von Noradrenalin in der Schwangerschaft liegen keine oder nur wenige Daten vor. Die Daten aus Tierstudien sind hinsichtlich der Reproduktionstoxizität unzureichend.

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. Diese möglichen Risiken für den Fötus sollten daher gegen den potenziellen Nutzen für die Mutter abgewogen werden.

Von der Anwendung von Noradrenalin-hameln 0,2 mg/ml Infusionslösung während der Schwangerschaft wird abgeraten, es sei denn, der klinische Zustand der Frau erfordert eine Behandlung mit Noradrenalin.

Stillzeit
Zur Anwendung von Noradrenalin in der Stillzeit liegen keine Informationen vor. Da Noradrenalin jedoch nicht über den Mund aufgenommen wird, ist nicht davon auszugehen, dass die Exposition gegenüber Noradrenalin über die Muttermilch schädliche Auswirkungen auf das gestillte Kind hat. Noradrenalin-hameln 0,2 mg/ml Infusionslösung kann während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität
Es liegen keine Informationen vor.

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

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Die möglichen Nebenwirkungen von Noradrenalin leiten sich von der Hauptwirkung ab und sind meist Ausdruck einer zu hohen Dosierung oder zu raschen intravenösen Zufuhr. Da die Häufigkeit der Nebenwirkungen auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar ist, können hierzu keine Angaben gemacht werden.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Nicht bekannt	Hyperglykämie, metabolische Azidose
Erkrankungen des Nervensystems	Nicht bekannt	Kopfschmerzen, Unsicherheits- und Angstgefühl, Zittern, Ruhelosigkeit, Verwirrtheitszustände und Psychosen
Herzerkrankungen	Nicht bekannt	Herzklopfen, pektanginöse Beschwerden, myokardiale Ischämie, Myokardschädigung, akute Herzinsuffizienz, Stress-Kardiomyopathie Infolge zu hoher Dosierung oder zu rascher intravenöser Verabreichung kann es zu starkem Blutdruckanstieg, reflektorischer Bradykardie und Herzrhythmusstörungen, im Extremfall zu Kammerflimmern kommen.
Gefäßerkrankungen	Nicht bekannt	Periphere Ischämie, die zu einer Gangrän der Extremitäten führen kann Vasokonstriktion in vielen Stromgebieten, insbesondere im Bereich der Haut, Schleimhäute und der Nieren; Kältegefühl in den Gliedmaßen Blutdruckanstieg, unter Umständen exzessiv mit Gefahr von Hirnblutungen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Nicht bekannt	Dyspnoe, Lungenödem bei zu starkem Blutdruckanstieg
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Nicht bekannt	Vermehrter Speichelfluss, Übelkeit, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Nicht bekannt	Blässe, Schwitzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Nicht bekannt	Oligurie, Anurie, Miktionsbeschwerden
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Nicht bekannt	Ischämische Nekrose im Anwendungsgebiet (z. B. an der Haut), insbesondere bei para- oder perivasaler Gabe

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

4.9 Überdosierung

Symptome der Intoxikation
Bei Vergiftungen durch Überdosierung treten durch allgemeine Vasokonstriktion folgende Symptome auf.

Systemisch

Blutdruckanstieg, blasse bis blassgraue, kalte, schlecht durchblutete Haut, Reflexbradykardie durch parasympathische Gegenregulation, Herzrhythmusstörungen, im Extremfall bis zum Kammerflimmern, Kreislaufzentralisation, Dyspnoe, Schwindel, Ohnmacht, Atemlähmung, Lungenödem

Bei myokardialen Nekrosen: Insuffizienzzeichen und unter Umständen Rhythmusstörungen

Bei Arteriitis im Darmbereich: gastrointestinale Symptome

Lokal
Zunächst weiß verfärbte Hautbezirke entlang der Infusionsvene, die später zu ausgedehnten und tiefgehenden Hautnekrosen führen können.

Therapie von Intoxikationen
Im Falle einer Überdosierung sollte die Behandlung abgebrochen und eine entsprechende Korrekturbehandlung eingeleitet werden.

Bei paravasaler Gewebeschädigung: Infusion sofort abbrechen. Der betroffene Bereich sollte mit einem vasodilatatorisch wirkenden Präparat infiltriert werden (siehe Abschnitt 4.4).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus
Die kardialen und vaskulären Wirkungen von Noradrenalin in den üblicherweise klinisch angewendeten Dosen resultieren aus der gleichzeitigen Stimulierung von β1-Adrenozeptoren im Herzen und α-Rezeptoren in den Blutgefäßen. Außer im Herzen wirkt das Präparat vor allem auf die α-Rezeptoren.

Pharmakodynamische Wirkungen
Noradrenalin (Norepinephrin) ist das physiologische Hormon aus dem Sympathikus, dem Zentralnervensystem und den chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks.

Die physiologischen Funktionen von Noradrenalin decken sich nur teilweise mit denen von Adrenalin: Noradrenalin wirkt vergleichbar stark auf α- und β_1-Rezeptoren, aber nur schwach auf β_2-Rezeptoren. Seine augenfälligste Eigenschaft ist die Auslösung einer Vasokonstriktion (α-mimetische Wirkung), und zwar im Gegensatz zu Adrenalin auch an den Gefäßen der Skelettmuskulatur. Daraus ergeben sich ein Anstieg des peripheren Widerstandes und eine ausgeprägte Blutdrucksteigerung.

Die Wirkung von Noradrenalin auf die kardialen β_1-Rezeptoren ist zwar mit der von Adrenalin vergleichbar, sie wird jedoch meistens durch den Einfluss des Blutdruckanstiegs überspielt, der über Barorezeptoren eine parasympathikotone Bradykardie auslöst. Trotzdem muss auch unter Noradrenalin mit Tachykardie und Arrhythmie gerechnet werden.
Infolge des Blutdruckanstiegs unter Noradrenalin nimmt in Gebieten mit Autoregulation wie dem Zentralnervensystem und den Koronarien die Durchblutung häufig zu; die Nierenperfusion wird dagegen vermindert.

Die Wirkung von Noradrenalin auf die β_2-Rezeptoren, zum Beispiel in der Bronchialmuskulatur, ist gering. Der Einfluss von Noradrenalin auf den Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel zeigt sich ebenfalls im Gegensatz zu Adrenalin erst im höheren pharmakologischen Dosisbereich.

Die meisten unerwünschten Wirkungen von Sympathomimetika sind auf eine übermäßige Stimulation des sympathischen Nervensystems über die verschiedenen Adrenozeptoren zurückzuführen.

Durch die Kombination von Noradrenalin mit α-Rezeptorenblockern oder Vasodilatatoren kann sein blutdrucksteigernder Effekt abgeschwächt und das Verhältnis zwischen α-mimetischer Vasokonstriktion und β_1-mimetischer kardialer Stimulation variiert werden.

Therapeutisch sind folgende Wirkungen von Noradrenalin von Bedeutung: Beim septischen Schock spielt vor allem die Blutdrucksteigerung eine wesentliche Rolle, insbesondere bei Verlust des Gefäßtonus. Bei bestehender Hypotonie kommt auch der β_1-agonistische (positiv inotrope und positiv chronotrope) kardiale Effekt von Noradrenalin zum Tragen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Es existieren zwei Stereoisomere von Noradrenalin. Das biologisch aktive L-Isomer ist als Wirkstoff in Noradrenalin-hameln 0,2 mg/ml Infusionslösung 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
Noradrenalin wird durch Catechol-O-Methyltransferase methalyisiert und durch Monoaminooxidase (MAO) desaminiert. 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

Nicht klinische Daten aus konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Verabreichung, Genotoxizität, zum karzinogenen Potenzial sowie zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität weisen nicht auf besondere Gefahren für den Menschen hin.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumedetat (Ph.Eur.)
Natriumchlorid
Natriumhydroxid-Lösung (4%) (zur pH-Wert-Einstellung)
Salzsäure (3,6%) (zur pH-Wert-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Berichten zufolge sind Infusionslösungen, die Noradrenalin-Tartrat enthalten, inkompatibel mit den folgenden Substanzen: Alkalien und Oxidationsmittel, Barbiturate, Chlorphenamin, Chlorothiazid, Nitrofurantoin, Novobiocin, Phenytoin, Natriumbicarbonat, Natriumjodid, Streptomycin.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche:
3 Jahre

Haltbarkeit nach Anbruch
Das Arzneimittel muss unmittelbar nach dem ersten Öffnen angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank aufbewahren (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren.

Vor der Verabreichung sollte dieses Arzneimittel aus dem Kühlschrank genommen werden, damit es eine Raumtemperatur von bis zu 25 °C erreichen kann.

Aufbewahrung außerhalb des Kühlschranks:
Noradrenalin-hameln 0,2 mg/ml Infusionslösung kann auch außerhalb des Kühlschranks bei einer Temperatur von bis zu 25 °C über einen Zeitraum von maximal **6 Monaten** gelagert werden; danach sollte das Arzneimittel entsorgt werden. Das Arzneimittel sollte nicht wieder in den Kühlschrank gelegt werden, nachdem es außerhalb des Kühlschranks aufbewahrt wurde. Die Aufbewahrungszeit darf die Haltbarkeitsdauer nicht überschreiten.

Aufbewahrungsbedingungen nach dem Öffnen des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Farblose, neutrale 50-ml-Klarglasdurchstechflasche (Typ I), verschlossen mit einem grauen Brombutyl-Gummistopfen (Typ I) und Aufreiß-Aluminiumkappe.
Packungen mit 1, 5 oder 10 Durchstechflasche(n) à 50 ml Lösung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Noradrenalin-hameln 0,2 mg/ml Infusionslösung ist bereits verdünnt und gebrauchsfertig. Es ist ohne vorherige Verdünnung anzuwenden. Die Anwendung von Noradrenalin-hameln 0,2 mg/ml Infusionslösung sollte mit einer geeigneten Spritzenpumpe erfolgen, die das festgelegte Mindestvolumen mit einer streng kontrollierten Infusionsrate entsprechend den Anweisungen zur Dosistitration in Abschnitt 4.2 präzise und kontinuierlich abgibt.

Dieses Arzneimittel darf nicht angewendet werden, wenn es trüb ist und Partikel enthält oder wenn die Durchstechflasche beschädigt ist.

Nur zur einmaligen Anwendung.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

2205796.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

3.5.2022

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig