

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Noradrenalin Orpha 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml des Konzentrates enthält 2,0 mg Noradrenalinbitartrat-monohydrat entsprechend 1,0 mg Noradrenalin (Norepinephrin, linksdrehend) in der Konzentration 0,1% („1:1000“) in isotonischer Lösung.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 ml des Konzentrates enthält 8,5 mg Natriumchlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Farblose bis leicht gelbliche, klare Lösung, frei von sichtbaren Partikeln.

pH-Wert: 3,0 – 4,5

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Noradrenalin Orpha wird als Notfallarzneimittel zur Behandlung der akuten Hypotonie (z.B. bedingt durch verschiedene Schockzustände) angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Eine Stabilisierung des Blutdruckes erzielt man am besten durch intravenöse Infusion, zum Beispiel mittels Motorspritze. Hierfür werden z.B. 5 ml Noradrenalin Orpha Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (entsprechend 5 mg = 5.000 Mikrogramm Noradrenalin) mit isotonischer Natriumchloridlösung oder 5%iger Glucoselösung auf 50 ml Gesamtvolumen verdünnt.

1 ml dieser Lösung 1:10.000 entspricht 0,1 mg = 100 Mikrogramm Noradrenalin.

An der Motorspritze wird, abhängig von der aktuellen Kreislaufsituation, eine Durchflussrate von 0,6 ml/Stunde (entsprechend 1 Mikrogramm/Minute) bis 12 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. Abhängig von der

klinischen Situation und dem mittleren arteriellen Druck (MAP) können individuell auch höhere Dosen notwendig sein.

Hinweis:

Volumenmangel und Azidose vermindern die Wirkung von Noradrenalin und sind so frühzeitig wie möglich auszugleichen (siehe Abschnitt 4.4).

Nieren- oder Leberfunktionsstörung:

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

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Noradrenalin Orpha 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung wird bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung nach Verdünnung.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Vorsichtsmaßnahmen während der Anwendung des Arzneimittels:

Zur Vermeidung von ischämischen Nekrosen (Haut, Extremitäten) muss eine in einer ausreichend großen Vene sicher platzierte Kanüle oder ein zentralvenöser Zugang zur Infusion verwendet werden.

Die Anwendungsdauer der intravenösen Infusion ist im Allgemeinen kurz, entsprechend der akuten klinischen Situation, z.B. Schockbehandlung. Bei Bedarf kann die Anwendung von Noradrenalin über mehrere Tage fortgesetzt werden. Dabei ist eine kontinuierliche Überwachung des Patienten – auch unter genauer Kontrolle der Infusionsstelle – erforderlich, da bei paravenöser oder besonders lang dauernder intravenöser Infusion lokale ischämische Nekrosen auftreten können.

Wenn eine Extravasation auftritt, muss die Infusion gestoppt und der Bereich umgehend mit Phentolamin infiltriert werden.

Bei Beendigung der Therapie darf die Infusionsrate nur schrittweise vermindert werden, da ein abrupter Abbruch zu einer akuten Hypotonie führen kann.

4.3 Gegenanzeigen

Noradrenalin darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Hypertonie
- Hyperthyreose
- Phäochromozytom
- Engwinkelglaukom
- Prostataadenom mit Restharnbildung
- paroxysmaler Tachykardie
- hochfrequenter absoluter Arrhythmie
- schweren Nierenfunktionsstörungen
- Koronar- und Herzmuskelerkrankungen

- sklerotischen Gefäßveränderungen
- Cor pulmonale

Noradrenalin darf nicht intraarteriell angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei nicht ausgeglichenem, erniedrigtem Plasmavolumen bzw. Hypovolämie kann es zu schwerwiegender viszeraler und peripherer 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 Lungengefäßwiderstandes durch Noradrenalin zu einem Rechts-links-Shunt kommen (Shuntumkehr, Eisenmenger Reaktion).

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

Jede Ampulle mit 1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 8,5 mg Natriumchlorid. Bei maximaler Tagesdosis von 28,8 mg Noradrenalin entspricht dies 96,7 mg Gesamt-Natrium bei Verdünnung mit Glucoselösung, entsprechend 4,8 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g. Das soll bei der Behandlung von Patienten, die eine kontrollierte Natriumdiät einhalten, in Betracht gezogen werden. Jedoch können bei maximaler Verdünnung der maximalen Tagesdosis mit 0,9% NaCl Lösung bis zu 2,5 g Natrium pro Tag verabreicht werden, entsprechend 125 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g. Dies soll bei Patienten, welche eine Natrium-arme Diät einhalten müssen, vermieden werden.

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 der Gabe von Präparaten, die das Herz für Arrhythmien sensibilisieren können, wie z.B. Digitalispräparaten und solchen, die zu einer 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 von folgenden Substanzen kommen:

Tri- und tetrazyklische Antidepressiva, Parasympathikolytika (z.B. Atropin), bestimmte Antihistaminika (Diphenhydramin, Chlorphenamin), Guanethidin, Reserpin, Methyldopa, Levothyroxin, Carbazochrom, Ornipressin, Alkohol, Hemmstoffe der Monoaminoxidase (MAO-

Hemmer) und der Catechol-O-Methyl-Transferase (COMT-Hemmer), Theophyllin und seine Derivate in hohen Dosen.

Die gleichzeitige Gabe von Lokalanästhetika kann zu gegenseitiger Wirkungsverstärkung führen.

Zu einer Wirkungsverminderung bzw. einer Abschwächung der blutdrucksteigernden Wirkung von Noradrenalin kann es bei gleichzeitiger Gabe von Betablockern oder Phenothiazinen kommen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Alpha-Rezeptorblockern (z.B. Phenoxybenzamin) kann sich die Noradrenalin-Wirkung sogar umkehren (= Blutdrucksenkung).

Noradrenalin vermindert die blutzuckersenkende Wirkung von Antidiabetika.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Noradrenalin ist plazentagängig. Nebenwirkungen beim Fetus sind wegen der begrenzten Anwendungszeit und der kurzen Halbwertszeit nicht bekannt geworden. Unter Umständen kann es jedoch zu einer verminderten Plazentadurchblutung kommen. Zudem gibt es Hinweise, dass es zu Uteruskontraktionen und zu uteriner Vasokonstriktion kommen kann.

Noradrenalin darf daher in der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung in möglichst niedriger Dosierung und unter sorgfältiger Überwachung angewendet werden.

Stillzeit:

Noradrenalin geht in die Muttermilch über. Da es jedoch oral nur wenig resorbiert und zudem schnell abgebaut wird, ist ein Abstillen nicht notwendig.

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

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Die möglichen Nebenwirkungen leiten sich von der Hauptwirkung ab und sind meist Ausdruck einer zu hohen Dosierung oder von zu rascher intravenöser Zufuhr.

Da die Häufigkeit der Nebenwirkungen auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar ist, können hierzu keine Angaben gemacht werden.

Systemorganklasse	Nebenwirkungen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyperglykämie, metabolische Azidose
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Unsicherheits- und Angstgefühl, Zittern, Ruhelosigkeit, Verwirrtheit, Psychosen
Herzerkrankungen	Herzklopfen, pektanginöse Beschwerden, myokardiale Ischämie, Myokardschädigung, Stress-Kardiomyopathie. Infolge zu hoher Dosierung oder zu rascher intravenöser Zufuhr kann es zu starkem Blutdruckanstieg, reflektorischer Bradykardie und Herzrhythmusstörungen, im Extremfall zu Kammerflimmern kommen.
Gefäßerkrankungen	Periphere Ischämie, die zu einer Gangrän der Extremitäten

	<p>führen kann. In vielen Stromgebieten Vasokonstriktion, insbesondere im Bereich der Haut, Schleimhäute und der Nieren; Kältegefühl in den Extremitäten; Blutdruckanstieg, unter Umständen exzessiv mit Gefahr von zerebralen Blutungen.</p>
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe, Lungenödem bei zu starkem Blutdruckanstieg
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Hypersalivation, Übelkeit, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Blässe, Schwitzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Oligurie, Anurie, Miktionsbeschwerden
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ischämische Nekrosen 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

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; reflektorische Bradykardie durch parasymphatische Gegenregulation; Herzrhythmusstörungen, im Extremfall bis zu Kammerflimmern; Kreislaufzentralisation, Atemnot, 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, später ausgedehnte und tiefgehende Hautnekrosen.

Therapie von Intoxikationen

Flachlagerung, unter kontinuierlicher Kontrolle des Kreislaufzustandes vorsichtige Infusion eines vasodilatatorisch wirkenden Präparates oder vorsichtige Infusion von Nitroprussidnatrium oder Glycerintrinitrat.

Bei paravasaler Gewebeschädigung: Infusion unterbrechen bzw. durch eine in einer großen Vene sicher platzierten Kanüle oder einen zentralvenösen Zugang weiterführen. Infiltration mit einem vasodilatatorisch wirkenden Präparat in Hyaluronidase (Herstellerinformation beachten!).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Kardio stimulanzien, exkl. Herzglykoside, adrenerge und dopaminerge Mittel

ATC-Code: C01CA03

Noradrenalin (Norepinephrin) ist das physiologische Hormon aus dem Sympathikus, dem Zentralnervensystem und den chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks. Reines Noradrenalin (Norepinephrin) ist auch der Wirkstoff von Noradrenalin Orpha.

Die physiologischen Funktionen von Noradrenalin decken sich nur teilweise mit jenen von Adrenalin (Epinephrin):

Norepinephrin 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 Zentralnervensystem und Koronarien die Durchblutung häufig zu; die Nierenperfusion wird dagegen vermindert.

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

Durch dosierte Kombination von Noradrenalin mit α -Rezeptorenblockern oder Vasodilatoren 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 bei Verlust des Gefäßtonus die Blutdrucksteigerung eine wesentliche Rolle. Bei bestehender Hypotonie kommt auch der β_1 -agonistische (positiv inotrope und positiv chronotrope) kardiale Effekt von Noradrenalin zum Tragen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Serumhalbwertszeit von Noradrenalin beträgt ca. 2 Minuten. Die Wirkung hält nach intravenöser Injektion ebenfalls nur wenige Minuten an. Zur Stabilisierung des Blutdrucks wird Noradrenalin daher als i.v. Infusion appliziert.

Die Metabolisierung von Noradrenalin führt wie bei Adrenalin über Methylierung der phenolischen 3-Hydroxygruppe und oxidative Abspaltung der Aminogruppe zu 3-Methoxy-4-hydroxy-mandelsäure (Vanillinmandelsäure), die mit dem Urin ausgeschieden wird.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Wegen der kurzen Serumhalbwertszeit von Noradrenalin (ca. 2 Minuten) ist die Ausprägung toxischer Effekte abhängig von der Applikationsgeschwindigkeit. Die Daten der wenigen publizierten Untersuchungen streuen erheblich, z.B. wurde berichtet:
LD50 Maus i.v.: 20,5 mg/kg, Kaninchen i.v.: 0,75 mg/kg, Ratte i.v.: 0,1 mg/kg.

Im Tierversuch wird Noradrenalin eine geringere Toxizität zugeschrieben als Adrenalin, klinisch bestehen jedoch hinsichtlich kardialer Risiken die gleichen Anwendungsbeschränkungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid, EDTA (Ethylendiamintetraessigsäure), Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Noradrenalin ist sehr empfindlich gegenüber Sauerstoff und Metallionen, besonders bei pH-Werten über 5.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Steril zubereitete Verdünnungen sind innerhalb von 24 Stunden zu verbrauchen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Klarglasampullen (Typ I), Packungen zu 1 ml (1 mg/1 ml), 5 ml (5 mg/5 ml) oder 10 ml (10 mg/10 ml), jeweils 5 oder 10 Stück. Die Ampullen sind in einer Faltschachtel verpackt. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Noradrenalin Orpha wird verdünnt über eine Motorpumpe oder einen Tropfenzähler angewendet.

Die übliche Verdünnung ist:

- 5 ml Noradrenalin Orpha Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (entsprechend 5 mg Noradrenalin) ad 50 ml isotonische Natriumchloridlösung oder 50 ml Glucose 5% (Verdünnung 1:10.000; 0,1 mg/ml Noradrenalin).

Eine Infusionsrate von 0,014-0,28 Mikrogramm /kg Körpergewicht und Minute wird empfohlen, das entspricht in der Regel bei einem Erwachsenen 1 Mikrogramm/min bis 20 Mikrogramm/min Noradrenalin (60 Mikrogramm/h bis 1200 Mikrogramm/h) und 0,01 ml/min bis 0,2 ml/min bei der oben genannten Verdünnung von 1:10.000.

Alternativ kann Noradrenalin auch auf 1:25.000 verdünnt werden. Hier sind jedoch die veränderten Konzentrationen und Durchflussraten der fertigen Lösung zu beachten.

- 10 ml Noradrenalin Orpha Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (entsprechend 10 mg Noradrenalin) ad 250 ml Glucose 5% oder 250 ml NaCl 0,9%, oder 2 ml Noradrenalin Orpha Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ad 50 ml Glucose 5% oder 50 ml NaCl 0,9% (Verdünnung 1:25.000; 0,04 mg/ml Noradrenalin).

Zur Herstellung und Aufbewahrung von Rezepturen mit Noradrenalin ist nur Neutralglas bzw. hydrolysebeständiges Glas (Typ 1 oder II Ph.Eur.) zu verwenden. Spritzen und Kanülen müssen sauber, insbesondere frei von alkalisch reagierenden Rückständen sein. Die Lösung muss klar und farblos sein. Eine auch nur geringe Farbtönung oder Trübung deutet auf einen beginnenden Abbau des Wirkstoffs hin.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Orpha-Devel Handels und Vertriebs GmbH
Wintergasse 85/1B
3002 Purkersdorf

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1–31880

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23.05.2013

10. STAND DER INFORMATION

03/2018

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig