

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Neotricon 1,5 mg/ml Infusionslösung  
Neotricon 4,5 mg/ml Infusionslösung

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

### Neotricon 1,5 mg/ml Infusionslösung

Ein ml Lösung enthält 1,5 mg Dopaminhydrochlorid.  
Jede Durchstechflasche enthält 45 mg Dopaminhydrochlorid in 30 ml.

*Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung*  
Jede Durchstechflasche enthält 9 mg Natrium-Metabisulfit.

### Neotricon 4,5 mg/ml Infusionslösung

Ein ml Lösung enthält 4,5 mg Dopaminhydrochlorid.  
Jede Durchstechflasche enthält 225 mg Dopaminhydrochlorid in 50 ml.

*Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung*  
Jede Durchstechflasche enthält 15 mg Natrium-Metabisulfit.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Infusionslösung

Die Lösung ist klar und farblos bis blassgelb mit einem pH-Wert von 2,5 bis 5,5.

Neotricon 1,5 mg/ml Infusionslösung: Die Osmolarität beträgt 20 mOsmol/kg  
Neotricon 4,5 mg/ml Infusionslösung: Die Osmolarität beträgt 50 mOsmol/kg

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Zur Behandlung von Hypotonie bei hämodynamisch instabilen Neugeborenen, Säuglingen und Kindern unter 18 Jahren.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Bevor eine Entscheidung darüber getroffen wird, ob die Anwendung von Dopaminhydrochlorid angemessen ist, sollten der hämodynamische Zustand des Patienten und das pharmakodynamische Profil von Dopaminhydrochlorid (siehe Abschnitt 5.1) berücksichtigt werden.

Die Verabreichung von Dopaminhydrochlorid sollte stets gemäß Indikationsstellung/Verordnung durch einen Kinderfacharzt oder einen Spezialisten für pädiatrische Intensivmedizin erfolgen, dem Einrichtungen zur Überwachung kardiovaskulärer und renaler Parameter, einschließlich Blutvolumen, Herzleistung, Blutdruck, Elektrokardiogramm und Harnfluss, zur Verfügung stehen.

## Dosierung

Eine Therapie mit Vasopressoren dient nicht als Substitut für den Ersatz von Blut, Plasma, Flüssigkeiten und/oder Elektrolyten. Ein Blutvolumenmangel sollte so vollständig wie möglich korrigiert werden, bevor eine Therapie mit Dopaminhydrochlorid eingeleitet wird (siehe Abschnitt 4.4). Aufgrund der schwankenden, altersabhängigen Clearance sollte die Dosis, insbesondere bei Neugeborenen, langsam und gezielt titriert werden.

Die Infusion der Dopaminhydrochlorid-Lösung sollte mit einer Geschwindigkeit von 5 µg/kg/min beginnen und allmählich in Schritten von 5 µg/kg/min erhöht werden. Der empfohlene Dosisbereich beträgt 5–10 µg/kg/min. Dosen von mehr als 10 µg/kg/min bis zu einer maximalen Dosis von 20 µg/kg/min können verabreicht werden, wenn dies als begründet angesehen wird.

Die Dopaminhydrochlorid-Dosis sollte gemäß dem Ansprechen des Patienten angepasst werden, wobei besonders auf eine Verringerung der festgestellten Harnflussrate, eine zunehmende Tachykardie oder die Entwicklung neuer Arrhythmien als Indikationen für eine Verringerung oder vorübergehende Aussetzung der Dosis geachtet werden sollte (siehe Abschnitt 4.4).

Um die Dosisgabe zu erleichtern, sind für Patienten unterschiedlicher Körpergewichtskategorien zwei verschiedene Stärken erhältlich. Die Infusionsraten können mit der folgenden Formel berechnet werden:

$$\text{Infusionsrate (ml/Zeit)} = \frac{[\text{Dosis } (\mu\text{g/kg/Minute}) \times \text{Gewicht (kg)} \times 60 \text{ (Minuten/Zeit)}]}{\text{Konzentration } (\mu\text{g/ml})}$$

Ein Beispiel für jede Konzentration bei einem relevanten Gewicht:

Beispiel 1: Für eine 5 kg schwere Person mit der empfohlenen Anfangsdosis von 5 µg/kg/Minute und einer Konzentration von 1,5 mg/ml wäre die Infusionsrate wie folgt:

$$\text{Infusionsrate (ml/Zeit)} = \frac{[5 \text{ } (\mu\text{g/kg/Minute}) \times 5 \text{ (kg)} \times 60 \text{ (Minuten/Zeit)}]}{1.500 \text{ } (\mu\text{g/ml})} = 1,00 \text{ (ml/Zeit)}$$

Beispiel 2: Für eine 30 kg schwere Person mit der empfohlenen Anfangsdosis von 5 µg/kg/Minute und einer Konzentration von 4,5 mg/ml wäre die Infusionsrate wie folgt:

$$\text{Infusionsrate (ml/Zeit)} = \frac{[5 \text{ } (\mu\text{g/kg/Minute}) \times 30 \text{ (kg)} \times 60 \text{ (Minuten/Zeit)}]}{4.500 \text{ } (\mu\text{g/ml})} = 2,00 \text{ (ml/Zeit)}$$

### *Entwöhnung und Absetzen*

Dopaminhydrochlorid sollte schrittweise abgesetzt und die Therapie nicht abrupt abgebrochen werden. Dopaminhydrochlorid sollte in Schritten von Mikrogramm/kg/Minute abgesetzt werden, bis die Infusion beendet ist. Der hämodynamische Status sollte während der Entwöhnungsphase kontinuierlich beurteilt werden (siehe Abschnitt 4.4).

### Besondere Patientengruppen

#### *Leber- und Nierenfunktionsstörung*

Aufgrund der geringen Clearance, insbesondere bei Neugeborenen, sollten niedrige Dosen von Dopaminhydrochlorid angewendet werden und es sollte eine langsame, gezielte Titration erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

### *MAO-Inhibitoren*

Patienten, die vor Anwendung von Dopaminhydrochlorid mit MAO-Inhibitoren behandelt wurden, sollten reduzierte Dosen erhalten; die Anfangsdosis sollte 10 % der üblichen Dosis betragen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

### Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung. Dopaminhydrochlorid sollte über einen zentralen Katheter [einen Nabelvenenkatheter (NVK), einen peripher-venösen Katheter für Neugeborene („Longline“) oder einen chirurgischen zentralvenösen Katheter (cZVK)] verabreicht werden. Wenn kein zentraler Zugang möglich ist, sollte eine Kanüle in einer großen Vene verwendet werden.

Im Infusionssystem ist eine geeignete Messvorrichtung erforderlich, um die Geschwindigkeit und den Durchfluss zu kontrollieren.

Es sollten keine anderen Infusionen gleichzeitig in die Dopaminhydrochlorid-Leitung infundiert werden. Die Verabreichung sollte in eine separate, zweite Injektionsstelle erfolgen, um die Vermischung wirkstarker Arzneimittel mit Dopaminhydrochlorid zu vermeiden (siehe Abschnitte 4.4 und 6.2).

Nur zur einmaligen Anwendung. Hinweise zur Handhabung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Phäochromozytom oder Hyperthyreose.
- Nicht korrigierte atriale oder ventrikuläre Tachyarrhythmien oder Kammerflimmern.
- Kombination mit Cyclopropan und halogenierten Kohlenwasserstoff-Anästhetika (siehe Abschnitt 4.5).

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Die gleichzeitige Infusion mit anderen Arzneimitteln ist zu vermeiden.

#### Monoaminoxidase (MAO)-Inhibitoren

Um eine Potenzierung zu vermeiden, sollten Patienten, die vor der Behandlung mit Dopaminhydrochlorid mit MAO-Inhibitoren behandelt wurden, reduzierte Dosen von Dopaminhydrochlorid erhalten (siehe Abschnitte 4.2, 4.5 und 5.2).

#### Überwachung von Volumen, Elektrolythaushalt und diastolischem Blutdruck

Vasopressoren, einschließlich Dopaminhydrochlorid, sind im Allgemeinen bei hypovolämischem Schock nicht angezeigt. Sobald eine angemessene therapeutische Flüssigkeitssubstitution eingeleitet wurde, kann in bestimmten Fällen, in denen der Blutdruck trotz einer angemessenen Flüssigkeitssubstitution sehr niedrig bleibt, eine Therapie mit Vasopressoren in Erwägung gezogen werden. Dopaminhydrochlorid sollte gewählt werden, wenn inotrope, chronotrope, vasokonstriktive Wirkungen und eine Erhöhung des peripheren venösen Widerstands erforderlich sind. Die Anwendung von Vasopressoren bei hämorrhagischem oder hypovolämischem Schock sollte jedoch mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung erfolgen.

Die übermäßige Verabreichung kaliumfreier Lösungen kann zu einer signifikanten Hypokaliämie führen.

Wenn ein unverhältnismäßiger Anstieg des diastolischen Drucks (d. h. eine deutliche Abnahme des Pulsdrucks) beobachtet wird, sollten die Infusionsgeschwindigkeit reduziert und die Patienten sorgfältig auf weitere Anzeichen für ein Überwiegen der vasokonstriktorischen Aktivität beobachtet werden, es sei denn, eine solche Wirkung ist erwünscht.

Bei Patienten jeden Alters ist eine kontinuierliche Bewertung der Therapie im Hinblick auf das Blutvolumen, eine Verstärkung der kardialen Kontraktilität und die Verteilung der peripheren Perfusion sowie die Harnausscheidung erforderlich.

#### Überwachung potenzieller kardialer Nebenwirkungen

Es sollte eine sorgfältige Überwachung im Hinblick auf Herzrhythmusstörungen und Tachykardie erfolgen; wenn diese Zustände auftreten, sollte, sofern klinisch angemessen, eine Reduktion der Infusionsgeschwindigkeit oder das Absetzen von Dopaminhydrochlorid in Erwägung gezogen werden. Alle reversiblen Ursachen für Tachykardie, wie z. B. Volumenmangel, Hypoxie oder Schmerzen, sollten korrigiert werden, und die Tachykardie sollte kontrolliert werden.

#### Periphere Gefäßerkrankung

Die Patienten sollten engmaschig auf Veränderungen der Farbe oder Temperatur der Haut an den Extremitäten überwacht werden. Wenn eine Veränderung der Hautfarbe oder -temperatur auftritt und vermutet wird, dass diese Veränderung auf eine beeinträchtigte Durchblutung der Extremitäten zurückzuführen ist, sollte der Nutzen einer Fortsetzung der Dopaminhydrochlorid-Infusion gegen das Risiko einer möglichen Nekrose abgewogen werden. Diese Veränderungen können möglicherweise durch eine Verringerung der Infusionsgeschwindigkeit oder den Abbruch der Infusion rückgängig gemacht werden. Selbst bei niedrigen Dosen kann Dopaminhydrochlorid eine Hautnekrose verursachen; das Risiko ist besonders hoch bei Patienten mit Durchblutungsstörungen in den Akren und bei Verabreichung höherer Dosen ( $\geq 10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ).

Aufgrund der variablen, altersabhängigen Clearance ist die Dosis langsam und mit Bedacht zu titrieren, insbesondere bei Neugeborenen. Neugeborene können empfindlicher für vasokonstriktorische Wirkungen sein.

Eine subkutane, intramuskuläre oder intraarterielle Verabreichung muss vermieden werden, da die vasokonstriktorische Wirkung zu einer Gewebeschädigung führen kann.

#### Extravasation

Dopaminhydrochlorid sollte nach Möglichkeit in eine große Vene infundiert werden, um eine mögliche Infiltration des perivaskulären Gewebes in der Nähe der Infusionsstelle zu verhindern. Eine Extravasation kann zu Nekrose und Verschorfung des umliegenden Gewebes führen. Die Ischämie kann durch eine Infiltration des betroffenen Bereichs mit einem Vasodilatator aufgehoben werden. Sobald eine Extravasation festgestellt wird, sollte eine Spritze mit einer feinen hypodermischen Nadel verwendet werden, um den ischämischen Bereich großzügig zu infiltrieren.

#### Nieren- und Leberfunktionsstörung

Die Clearance von Dopaminhydrochlorid wird durch eine Nieren- und Leberfunktionsstörung beeinträchtigt (Abnahme um 50 % bei Vorhandensein einer dieser Störungen). Bei jüngeren Kindern, insbesondere bei Neugeborenen, ist die Clearance sehr variabel, und es wird eine engmaschige Überwachung empfohlen.

#### Absetzerscheinungen

Die Dopaminhydrochlorid-Infusion sollte schrittweise beendet werden, um eine unnötige Hypotonie zu vermeiden. Es kann notwendig sein, die Dosis von Dopaminhydrochlorid allmählich zu verringern

und gleichzeitig das Blutvolumen mit intravenösen Flüssigkeiten zu erhöhen, um ein Wiederauftreten der Hypotonie zu verhindern. Eine plötzliche Beendigung der Dopaminhydrochlorid-Infusion kann zu einer ausgeprägten Hypotonie führen. Siehe auch die Anweisungen zur Entwöhnung in Abschnitt 4.2.

### Septischer Schock

Aufgrund von Signalen einer erhöhten Mortalität bei der Anwendung von Dopamin im Rahmen einer First-Line-Therapie bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit septischem Schock wird eine First-Line-Therapie von Dopamin bei pädiatrischen Patienten mit Sepsis nicht empfohlen.

### Herzoperationen

Dopaminhydrochlorid wird bei Kindern und Jugendlichen mit geringer Herzleistung (Low-Cardiac-Output-Syndrom, LCOS) und niedrigem systemischen Gefäßwiderstand (*systemic vascular resistance*, SVR) selektiv angewendet, um die Herzleistung zu verbessern. Bei Patienten mit erhöhtem SVR oder erhöhtem pulmonalem Gefäßwiderstand (*pulmonary vascular resistance*, PVR) findet es im Allgemeinen nur begrenzt Anwendung, da Anomalien im Zusammenhang mit dem Gefäßwiderstand dadurch verschlimmert werden könnten. Die Entscheidung, Dopaminhydrochlorid bei Herzoperationen zu verabreichen, sollte immer auf der Grundlage des spezifischen klinischen Zustands des Patienten getroffen werden.

### Fälle von erhöhtem pulmonalarteriellen Druck

Dopaminhydrochlorid kann den pulmonalen Gefäßwiderstand erhöhen, insbesondere bei höheren Dosen. Bei der Verabreichung von Dopaminhydrochlorid an Patienten mit erhöhtem pulmonalarteriellen Druck wird eine engmaschige hämodynamische Überwachung empfohlen, und Dosen von mehr als 10 µg/kg/min sollten vermieden werden. Bei akuter pulmonaler Hypertonie sollte Dopaminhydrochlorid nur verabreicht werden, wenn dies aufgrund einer individuellen Beurteilung des hämodynamischen und klinischen Zustands des Patienten für notwendig erachtet wird.

### Risiko einer intraventrikulären Blutung (*intraventricular haemorrhage*, IVH)/einer subependymalen Blutung

Um das Risiko einer IVH/subependymalen Blutung zu mindern, sollten der Blutdruck und der hämodynamische Status von Säuglingen, die Dopaminhydrochlorid erhalten, von medizinischem Fachpersonal auf der Neugeborenen-Intensivstation (*neonatal intensive care unit*, NICU) engmaschig überwacht werden. Bei Bedarf sollten Dosisanpassungen vorgenommen werden, um einen stabilen Blutdruck aufrechtzuerhalten und das Risiko von Nebenwirkungen wie Tachykardie, Extravasation an der Injektionsstelle, unverhältnismäßiger Anstieg des diastolischen Drucks, Schmerzen im Brustkorb, Herzklopfen und Hypotonie zu minimieren. Das allgemeine Management der IVH/subependymalen Blutung sollte eine unterstützende Behandlung und Maßnahmen zur Minderung weiterer, über vasoaktive Arzneimittel hinausgehender, potenzieller Risikofaktoren umfassen.

### Infektionsrisiko

Die potenziell nachteiligen Auswirkungen von Dopaminhydrochlorid auf das Infektionsrisiko sollten berücksichtigt werden, insbesondere bei der Anwendung in hohen Dosen oder über einen längeren Zeitraum. Die Entscheidung, Dopaminhydrochlorid oder ein vasoaktives Arzneimittel anzuwenden, sollte individuell getroffen werden, wobei der klinische Zustand des Patienten, das Infektionsrisiko und der potenzielle Nutzen der Behandlung zu berücksichtigen sind. Bei der Behandlung von Patienten, die Dopaminhydrochlorid erhalten, sind eine engmaschige Überwachung und Maßnahmen zur Prävention von Infektionen unerlässlich.

### Engwinkelglaukom

Dopamin wird bei Patienten mit Engwinkelglaukom nicht empfohlen.

### Alkalisierende Substanzen

Wenn zur Behandlung einer Azidose gleichzeitig Natriumbicarbonat indiziert ist, sollte es über eine separate Infusionsleitung aus einem separaten Behälter oder einem separaten Infusionsbesteck verabreicht werden.

### Interferenzen bei Laboruntersuchungen

Die Infusion von Dopaminhydrochlorid unterdrückt die hypophysäre Sekretion des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH) und von Prolaktin (siehe Abschnitt 4.8). Eine durch Dopaminhydrochlorid induzierte Abnahme des TSH-Werts kann die frühzeitige Diagnose einer angeborenen Hypothyreose beeinträchtigen, die durch hohe TSH-Spiegel in Verbindung mit einem niedrigen T4-Wert gekennzeichnet ist. Es wird daher empfohlen, alle Neugeborenen nicht nur beim primären Screening, sondern auch nach dem Absetzen von Dopaminhydrochlorid im Hinblick auf die TSH- und T4-Werte zu testen.

### Prolaktin

Es ist bekannt, dass Dopaminhydrochlorid den Prolaktinspiegel im Serum reduziert (siehe Abschnitt 4.6).

### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Enthält Natriummetabisulfit, das in seltenen Fällen schwere Überempfindlichkeitsreaktionen und Bronchospasmen hervorrufen kann.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### Anästhetika

Der Herzmuskel wird durch Cyclopropan oder halogenierte Kohlenwasserstoffanästhetika sensibilisiert, und diese Arzneimittel sind in Kombination mit Dopaminhydrochlorid kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Diese Wechselwirkung bezieht sich sowohl auf die vasopressorische Aktivität als auch auf die beta-adrenerge Stimulation des Herzens.

### Alpha- und Betablocker

Die Anwendung von Dopamin zusammen mit Alpha- und Betablockern wird nicht empfohlen. Die kardialen Wirkungen von Dopaminhydrochlorid werden durch  $\beta$ -adrenerge Blocker wie Propranolol, Acebutolol, Atenolol, Bisoprolol, Nadolol, Nebivolol und Metoprolol antagonisiert, und die periphere Vasokonstriktion, die durch hohe Dosen von Dopaminhydrochlorid verursacht wird, wird durch  $\alpha$ -adrenerge Blocker (z. B. Doxazosin, Prazosin, Terazosin) antagonisiert.

### MAO-Inhibitoren

Die Anwendung von Dopamin zusammen mit MAO-Inhibitoren wird nicht empfohlen. MAO-Inhibitoren (z. B. Isocarboxazid, Phenelzin, Tranylcypromin, Rasagilin, Selegilin, Linezolid) verstärken die Wirkung von Dopaminhydrochlorid und seine Wirkdauer. Patienten, die vor der Verabreichung von Dopaminhydrochlorid mit MAO-Inhibitoren behandelt wurden, benötigen daher eine deutlich reduzierte Dosis (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2).

## Phenytoin

Die Anwendung von i.v. Phenytoin bei Patienten, die Dopaminhydrochlorid erhalten, hat in der Vergangenheit zu Hypotonie, Bradykardie und Herzstillstand geführt; es wird empfohlen, Phenytoin bei Patienten, die Dopaminhydrochlorid erhalten, wenn überhaupt, mit äußerster Vorsicht anzuwenden.

## Diuretika

Es wird nicht empfohlen, Dopamin zusammen mit Diuretika (z. B. Bumetanid, Torasemid und Furosemid) anzuwenden. Dopaminhydrochlorid kann die Wirkung von Diuretika erhöhen.

## Mutterkornalkaloide

Die Kombination von Dopaminhydrochlorid und Mutterkornalkaloiden (z. B. Ergotamin) sollte aufgrund der Möglichkeit einer übermäßigen peripheren Vasokonstriktion, die das Gangrän-Risiko erhöht, vermieden werden.

## Trizyklische Antidepressiva und Guanethidin

Trizyklische Antidepressiva (z. B. Amitriptylin, Desipramin, Doxepin, Imipramin, Nortriptylin) und Guanethidin können das vasopressorische Ansprechen auf Dopaminhydrochlorid verstärken.

## Inaktivierung von Dopaminhydrochlorid durch zusätzliche Gabe von alkalisierenden Substanzen

Dopaminhydrochlorid wird in alkalischer Lösung inaktiviert, siehe Abschnitte 4.4 und Abschnitt 6.2.

## Metoclopramid

Die Anwendung von Dopamin zusammen mit Metoclopramid wird nicht empfohlen, da Metoclopramid die Wirkung von Dopaminhydrochlorid beeinträchtigen kann.

## Blutzuckerspiegel

Dopaminhydrochlorid kann den Blutzuckerspiegel erhöhen und daher mit der Wirkung von Antidiabetika (z. B. Glinide wie Repaglinid usw.; Sulfonylharnstoffe wie Glipizid usw.) interferieren. Der Stoffwechsel von Neugeborenen kann sehr anfällig sein; daher tritt Hypo- oder Hyperglykämie in dieser Gruppe häufiger auf. Die metabolischen Parameter, z. B. Blutdruck und Blutzucker, sollten während der Dopaminhydrochlorid-Infusion überwacht werden.

Dopaminhydrochlorid kann bei der Bestimmung der Ausscheidung von Katecholamin im Urin zu falsch positiven Ergebnissen führen.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Dopaminhydrochlorid bei schwangeren Frauen vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Neotricon während der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen, die keine Empfängnisverhütung anwenden, wird nicht empfohlen.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Dopaminhydrochlorid in die Muttermilch übergeht. Aufgrund der kurzen Plasma-Halbwertszeit von Dopaminhydrochlorid bei therapeutischen Dosen sind jedoch keine



Auswirkungen auf gestillte Säuglinge zu erwarten. Daher kann Neotricon während der Stillzeit angewendet werden. Siehe Abschnitt 4.4 für Informationen zu Prolaktin.

### Fertilität

Keine Daten verfügbar.

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

Nicht relevant.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Mit Ausnahme von vasokonstriktiven Wirkungen, die durch eine unbeabsichtigte Infusion von Dopaminhydrochlorid in die Nabelarterie verursacht werden, wurden keine für Kinder und Jugendliche spezifischen Nebenwirkungen identifiziert.

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Daten in der folgenden Tabelle stammen aus klinischen Studien und Erfahrungen nach der Markteinführung in Bezug auf die erwachsene Patientenpopulation. Die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen bei Kindern und Jugendlichen ist nicht abschätzbar. Die Nebenwirkungen sind nachstehend nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt, wobei die häufigsten Nebenwirkungen zuerst genannt sind. Dabei wurden die folgenden Häufigkeitskategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), sehr selten ( $< 1/10000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

**Tabelle 1: In klinischen Studien und nach der Markteinführung identifizierte Nebenwirkungen**

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkung</b>
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt	Anaphylaktische Reaktionen und schwere lebensbedrohliche asthmatische Episoden können auf eine Empfindlichkeit gegenüber Natriummetabisulfit zurückzuführen sein (siehe Abschnitt 4.4).
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich	Gangrän
	Nicht bekannt	Infektion
Endokrine Erkrankungen	Nicht bekannt	Unterdrückung der Hypophysenfunktion
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Mydriasis
Herzerkrankungen	Häufig	Ektopie Herzschläge
		Sinustachykardie
		Anginaschmerz
		Palpitation
	Gelegentlich	Reizleitungsstörung
		Bradykardie
		Erweiterter QRS-Komplex
		Supraventrikuläre Tachykardie
Nicht bekannt	Ventrikuläre Tachykardie bis hin zu Kammerflimmern	
	Schwere Palpitationen	
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypotonie
		Vasokonstriktion

	Gelegentlich	Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Dyspnoe
	Nicht bekannt	Erhöhte Hypoxämie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Übelkeit Erbrechen
	Nicht bekannt	Gastrointestinale Blutung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Gelegentlich	Piloerektion Hautnekrose
	Nicht bekannt	Lokale Nekrose aufgrund einer Extravasation
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Azotämie
	Nicht bekannt	Veränderungen der Harnausscheidung

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### *Unterdrückung der Hypophysenfunktion*

Durch die Aktivierung von D2-Rezeptoren in der Hypophyse unterdrückt Dopamin die Freisetzung von Prolaktin und des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH), wobei Letzteres zu einer Abnahme der T4-Freisetzung aus der Schilddrüse führt. Umgekehrt kann das Absetzen von Dopamin zu einer Rebound-Wirkung mit übermäßiger Freisetzung von Prolaktin, TSH und T4 führen.

#### *Erhöhte Hypoxämie*

Dopamin kann durch mehrere Mechanismen zu Hypoxämie beitragen, z. B. durch ein Ungleichgewicht des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses, d. h. einen erhöhten Blutfluss selbst in hypoventilierte Alveolarbereiche (Bildung eines pulmonalen „Shunts“), insbesondere bei Patienten, die von einem Beatmungsgerät abhängig sind. Darüber hinaus kann Dopamin den systemischen Sauerstoffverbrauch (VO<sub>2</sub>) erhöhen.

### 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 in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Mögliche Symptome einer Überdosierung sind: starker Anstieg des Blutdrucks, Tachykardie, tachykarde Arrhythmien, Anstieg des linksventrikulären enddiastolischen Drucks mit daraus resultierender Lungenstauung bis hin zu Lungenödem, Angina-pectoris-Anfälle (insbesondere bei Patienten mit bekannter koronarer Herzkrankheit), unspezifische Schmerzen im Brustkorb, Palpitationen, Übelkeit, Erbrechen, Kältegefühl in den Extremitäten und Zyanose. Diese Zustände können durch eine Verringerung der Dosis oder den Abbruch der Infusion rasch aufgehoben werden, da die Halbwertszeit von Dopaminhydrochlorid im Körper weniger als 2 Minuten beträgt.

Sollten diese Maßnahmen fehlschlagen, sollte eine Infusion eines alpha-adrenergen Blockers in Erwägung gezogen werden.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Herztherapie, adrenerge und dopaminerge Mittel, ATC-Code: C01CA04

### Wirkmechanismus

Dopaminhydrochlorid stimuliert adrenerge Rezeptoren des sympathischen Nervensystems. Dopaminhydrochlorid hat in erster Linie eine direkte stimulierende Wirkung auf die  $\beta$ 1-adrenergen Rezeptoren, scheint aber auch eine indirekte Wirkung zu haben, indem es Noradrenalin aus seinen Speichern freisetzt. Dopaminhydrochlorid scheint außerdem auf spezifische dopaminerge Rezeptoren in den renalen, mesenterialen, koronaren und intrazerebralen Gefäßbetten zu wirken und eine Vasodilatation zu verursachen. Dopaminhydrochlorid hat nur geringe oder keine Auswirkungen auf  $\beta$ 2-adrenerge Rezeptoren.

In höheren Dosen (10 bis 20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) kann Dopaminhydrochlorid auch die Alpha-1-Rezeptoren stimulieren, was zu Vasokonstriktion und einem erhöhten peripheren Gefäßwiderstand führt.

### Pharmakodynamische Wirkungen

Die primären Wirkungen Dopaminhydrochlorid hängen von der verabreichten Dosis ab.

Bei i.v. Dosen von 0,5–2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  wirkt Dopaminhydrochlorid überwiegend auf die dopaminergen Rezeptoren; bei i.v. Dosen von 2–10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  stimuliert Dopaminhydrochlorid auch die  $\beta$ 1-adrenergen Rezeptoren, was zu einem Anstieg der Herzleistung führt.

In höheren Dosen stimuliert Dopaminhydrochlorid auch die alpha-1-adrenergen Rezeptoren. Dies führt zu einer Vasokonstriktion, einem erhöhten peripheren Gefäßwiderstand und einem Anstieg des Blutdrucks. Die vasopressorische Wirkung von Dopaminhydrochlorid kann in Fällen von Hypotonie oder Schock zur Erhöhung des Blutdrucks angewendet werden.

Eine durch Dopaminhydrochlorid oder eine andere vasoaktive Substanz induzierte Vasokonstriktion kann sowohl das periphere Gefäßsystem als auch das pulmonale Gefäßsystem beeinflussen. Dies kann zu Veränderungen des peripheren Gefäßwiderstands und des Blutdrucks sowie des pulmonalen Gefäßwiderstands (PVR) führen.

Frühgeborene weisen häufig physiologische Unterschiede im Vergleich zu Reifgeborenen und älteren Kindern auf. Ein signifikanter Unterschied ist die Reifung adrenerger Rezeptoren, einschließlich Beta-1-Rezeptoren. Diese Rezeptoren sind möglicherweise nicht vollständig entwickelt und können eine variable Reaktion auf Dopaminhydrochlorid aufweisen, was im Vergleich zu älteren Säuglingen oder Erwachsenen eine mehr oder weniger ausgeprägte Wirkung auf die Kontraktilität des Herzens haben kann.

Einige Frühgeborene können eine robuste positiv inotrope Reaktion zeigen, während andere eine weniger stark ausgeprägte Reaktion aufweisen können.

Diese Unterschiede bei der Rezepturreifung und die individuelle Variabilität erfordern eine sorgfältige Überwachung und Titration von Dopaminhydrochlorid, um die Herzfunktion zu optimieren und gleichzeitig das Risiko für Nebenwirkungen zu minimieren.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Oral verabreichtes Dopaminhydrochlorid wird im Gastrointestinaltrakt rasch metabolisiert. Nach i.v. Verabreichung setzt die Wirkung von Dopaminhydrochlorid innerhalb von 5 Minuten ein, und Dopaminhydrochlorid hat eine Wirkdauer von weniger als 10 Minuten.

### Verteilung

Dopamin weist im Körper eine breite Verteilung auf, überwindet jedoch die Blut-Hirn-Schranke nicht in erheblichem Maße. Es ist nicht bekannt, ob Dopamin plazentagängig ist.

## Biotransformation

Dopaminhydrochlorid hat eine Plasma-Halbwertszeit von etwa 2 Minuten. Dopaminhydrochlorid wird in der Leber, in den Nieren und im Plasma durch MAO und Catechol-O-Methyltransferase in die inaktiven Verbindungen Homovanillinsäure (HVS) und 3,4-Dihydroxyphenylelessigsäure metabolisiert. Bei Patienten, die MAO-Inhibitoren erhalten, kann die Wirkdauer von Dopaminhydrochlorid bis zu eine Stunde betragen. Etwa 25 % einer Dopaminhydrochlorid-Dosis werden in den adrenergen Nervenendigungen zu Norepinephrin metabolisiert.

## Elimination

Dopaminhydrochlorid wird im Urin hauptsächlich als HVS und dessen Sulfat- und Glucuronid-Konjugate sowie als 3,4-Dihydroxyphenylelessigsäure ausgeschieden. Ein sehr kleiner Bruchteil einer Dosis wird unverändert ausgeschieden. Nach der Verabreichung von radioaktiv markiertem Dopaminhydrochlorid werden Berichten zufolge etwa 80 % der Radioaktivität innerhalb von 24 Stunden über den Urin ausgeschieden.

### *Kinder und Jugendliche*

Die Eliminationshalbwertszeit bei Neugeborenen beträgt zwischen 5 und 11 Minuten. Bei kritisch kranken Säuglingen und Kindern wurde eine Clearance zwischen 48 ml/kg/min und 168 ml/kg/min berichtet, wobei die höheren Werte bei jüngeren Patienten beobachtet wurden.

Die Clearance von Dopaminhydrochlorid ist bei Säuglingen, insbesondere Neugeborenen, nicht vorhersagbar. Die Clearance kann bei Patienten unter 2 Jahren bis zu 2-mal höher sein.

Bei schwer kranken Säuglingen wurde eine erhebliche interindividuelle Variation in der Pharmakokinetik von Dopaminhydrochlorid beobachtet, und die Plasmakonzentrationen konnten anhand der Infusionsgeschwindigkeit nicht genau vorhergesagt werden. Eine deutliche Variabilität bei der Clearance erklärt zum Teil die breite Spanne erforderlicher Dosierungen von Dopaminhydrochlorid.

Die verfügbaren Daten deuten darauf hin, dass die Pharmakokinetik von Dopaminhydrochlorid derjenigen bei Erwachsenen ähnlich ist. Es wurde eine große interindividuelle Variabilität festgestellt. Ein konsistenter Zusammenhang zwischen Clearance und Alter wurde nicht nachgewiesen.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Es liegen keine für den verschreibenden Arzt relevanten präklinischen Daten vor, die über die bereits in anderen Abschnitten dieser Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels enthaltenen Daten hinausgehen.

Für Dopaminhydrochlorid wurden keine standardisierten Studien zur Reproduktionstoxizität durchgeführt. Die verfügbaren Studien zeigen widersprüchliche Ergebnisse.

## **6. PPHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriummetabisulfit (E223)  
Verdünnte Salzsäure (zur pH-Einstellung)  
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)  
Wasser für Injektionszwecke

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Das Vermischen mit Laugen (einschließlich Natriumbicarbonat), Oxidationsmitteln oder Eisensalzen ist zu vermeiden.

Dopaminhydrochlorid darf NICHT zu Natriumbicarbonat-Injektionslösung oder zu anderen alkalischen i.v. Lösungen hinzugegeben werden.

Mischlösungen mit Ampicillin und Dopamin in 5%iger Glukoselösung sind alkalisch und inkompatibel und führen zur Zersetzung beider Wirkstoffe. Diese Substanzen sollten nicht beigemischt werden.

Es wird empfohlen, Mischlösungen mit Gentamicinsulfat, Cephalothin-Natrium, Cephalothin-Natrium neutral oder Oxacillin-Natrium zu vermeiden, es sei denn, alle anderen sinnvollen Alternativen wurden bereits ausgeschlossen.

Mischlösungen mit Dopamin und Amphotericin B in 5%iger Glukoselösung sind inkompatibel, da sich beim Mischen unmittelbar ein Präzipitat bildet.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre.

Nach dem ersten Öffnen sollte das Arzneimittel unverzüglich angewendet werden; nicht verwendeter Inhalt sollte nach 24 Stunden verworfen werden.

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

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

Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Durchstechflasche aus durchsichtigem Glas Typ I mit einem Stopfen aus Brombutylkautschuk, versiegelt mit einem Flip-off-Aluminiumsiegel.

Packungsgröße:

Neoatricon 1,5 mg/ml Infusionslösung: einzelner Karton mit 30-ml-Durchstechflasche.

Neoatricon 4,5 mg/ml Infusionslösung: einzelner Karton mit 50-ml-Durchstechflasche.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie feststellen, dass die Lösung undurchsichtig, trübe oder verfärbt ist.

Dieses Arzneimittel muss vor der Anwendung nicht verdünnt werden.

Dieses Arzneimittel ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Nicht verbrauchte Lösung ist zu verwerfen.

Durchstechflasche und nicht verwendete Inhalte nach 24 Stunden entsorgen (siehe Abschnitt 6.3).

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

BrePco Biopharma Ltd.,  
Suite One, The Avenue,  
Beacon Court, Sandyford,  
Dublin D18HX31.  
Irland

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/24/1804/001 – 1,5 mg / ml 1 Durchstechflasche  
EU/1/24/1804/002 – 4,5 mg / ml 1 Durchstechflasche

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 27-05-2024

## **10. STAND DER INFORMATION**

Nov 2024

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.