

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Arterenol® 1 ml
1 mg/ml Injektionslösung

Arterenol® 25 ml
1 mg/ml Injektionslösung

Wirkstoff: Norepinephrin

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 1,22 mg Norepinephrinhydrochlorid, entsprechend 1,0 mg Norepinephrin (Noradrenalin, linksdrehend) in der Konzentration 0,1% („1 : 1.000“) in isotonischer Lösung.

Enthält Natriummetabisulfit und Natriumchlorid (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.8).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Septischer Schock, wenn durch alleinige Volumentherapie keine Kreislaufstabilisierung erreicht werden kann.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Eine Stabilisierung des Blutdruckes erzielt man am besten durch intravenöse Infusion, zum Beispiel mittels Perfusor. Hierfür werden z.B. 5 ml Arterenol Injektionslösung (entsprechend 5 mg = 5.000 Mikrogramm Norepinephrin) 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 Norepinephrin. Am Perfusor wird, abhängig von der aktuellen Kreislaufsituation, eine Laufgeschwindigkeit 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 pro kg Körpergewicht und Minute. Abhängig von der klinischen Situation können individuell auch höhere Dosen notwendig sein.

Hinweis:

Volumenmangel und Azidose vermindern die Wirkung von Arterenol und sind so frühzeitig wie möglich auszugleichen.

Art und Dauer der Anwendung

Arterenol wird intravenös infundiert. Zur Vermeidung von ischämischen Nekrosen (Haut, Extremitäten) sollte eine in einer ausreichend großen Vene sicher platzierte Braunüle oder ein zentralvenöser Zugang zur Infusion verwendet werden.

Die Anwendungsdauer der intravenösen Infusion ist im Allgemeinen kurz, entspre-

chend der akuten klinischen Situation, zum Beispiel Schockbehandlung. Bei Bedarf kann die Anwendung von Arterenol über mehrere Tage fortgesetzt werden. Dabei ist eine fortlaufende Überwachung des Patienten – auch unter genauer Kontrolle der Infusionsstelle – erforderlich, da bei paravenöser oder besonders lang dauernder intravenöser Infusion lokale ischämische Nekrosen auftreten können.

4.3 Gegenanzeigen

Arterenol darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegenüber Natriummetabisulfit oder einem der sonstigen Bestandteile,
- Hypertonie,
- Hyperthyreose,
- Phäochromozytom,
- Engwinkelglaukom,
- Prostataadenom mit Restharnbildung,
- paroxysmaler Tachykardie,
- hochfrequenter absoluter Arrhythmie,
- schweren Nierenfunktionsstörungen,
- Koronar- und Herzmuskelerkrankungen,
- sklerotischen Gefäßveränderungen,
- Cor pulmonale.

Arterenol darf nicht intraarteriell angewendet werden.

Bei Patienten mit Sulfit-Überempfindlichkeit (besonders häufig bei Asthmatikern anzutreffen) darf Arterenol nicht angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Aufgrund des Gehaltes an Natriummetabisulfit kann es, insbesondere bei Bronchialasthmatikern, zu Überempfindlichkeitsreaktionen kommen, die sich als Erbrechen, Durchfall, keuchende Atmung, akuter Asthmaanfall, Bewusstseinsstörungen oder Schock äußern können.

Bei nicht ausgeglichenem erniedrigtem Plasmavolumen kann es zu schwerwiegenden viszeraler und peripherer Vasokonstriktion mit der Gefahr einer Minderdurchblutung (z. B. verminderte Nierendurchblutung) und Gewebeschädigung mit Laktatazidose kommen. Daher unbedingt vor Gabe von Arterenol Flüssigkeitsausgleich durchführen!

Bei unausgeglichener diabetischer Stoffwechselslage 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 Arterenol zu einem Rechts-links-Shunt kommen (Shuntumkehr, Eisenmenger-Reaktion).

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

Arterenol enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro ml.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Während der Anästhesie mit Halothan, Enfluran, Isofluran oder anderen Inhalationsnarkotika ist bei gleichzeitiger Anwendung von Arterenol 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 einer Hypokaliämie führen können, wie z.B. Diuretika, mit einer gesteigerten Bereitschaft zu Herzrhythmusstörungen zu rechnen.

Zu einer Wirkungsverstärkung von Norepinephrin bzw. einer Verstärkung der blutdruckerhöhenden Wirkung kann es bei gleichzeitiger Gabe folgender Substanzen kommen: tri- und tetrazyklische Antidepressiva, Parasympatholytika (z. B. Atropin), bestimmte Antihistaminika (z. B. Diphenhydramin, Chlorphenamin), Guanethidin, Reserpin, Methyldopa, Levothyroxin, Carbazochrom, Ornipressin, Alkohol, Hemmstoffe der Monoaminoxidase (MAO) und der Catechol-O-Methyl-Transferase (COMT), 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 Norepinephrin kann die gleichzeitige Gabe von Betablockern oder Phentolaminen führen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Alpharezeptorenblockern (z.B. Phenoxybenzamin) kann sich die Norepinephrin-Wirkung sogar umkehren (= Blutdrucksenkung).

Die blutzuckersenkende Wirkung von Antidiabetika wird durch Arterenol vermindert.

Natriummetabisulfit ist eine sehr reaktionsfähige Verbindung. Es muss deshalb damit gerechnet werden, dass mit Arterenol zusammen verabreichtes Thiamin (Vitamin B₁) abgebaut wird.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Norepinephrin 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. Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass es auch zu Uteruskontraktionen und zur uterinen Vasokonstriktion kommen kann.

Daher darf Arterenol in der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Nutzen-Risikoabwägung, in möglichst niedriger Dosierung und unter sorgfältiger Überwachung angewendet werden.

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

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

Herz

Herzklopfen, pektanginöse Beschwerden, myokardiale Ischämie, Myokardschädigung.

Infolge zu hoher Dosierung oder zu rascher intravenöser Zufuhr kann es zu starkem Blutdruckanstieg, reflektorischer Bradykardie und Herzrhythmusstörungen, im Extremfall zu Kammerflimmern kommen.

Gefäße

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.

Stoffwechsel

Hyperglykämie, metabolische Azidose.

Respirationstrakt

Dyspnoe, Lungenödem bei zu starkem Blutdruckanstieg.

Verdauungstrakt

Hypersalivation, Übelkeit, Erbrechen.

Nervensystem

Kopfschmerzen, Unsicherheits- und Angstgefühl, Zittern, Ruhelosigkeit, Verwirrheitszustände und Psychosen.

Niere und ableitende Harnwege

Oligurie, Anurie, Miktionsbeschwerden.

Haut

Blässe, Schwitzen.

Lokale Reaktionen

Ischämische Nekrosen im Anwendungsgebiet (z. B. an der Haut), insbesondere bei para- oder perivasaler Gabe.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Aufgrund des Gehaltes an Natriummetabisulfit kann es, insbesondere bei Bronchialasthmatikern, sehr selten zu Überempfindlichkeitsreaktionen kommen, die sich als Erbrechen, Durchfall, keuchende Atmung, akuter Asthmaanfall, Bewusstseinsstörungen oder Schock äußern können.

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: www.bfarm.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

a) 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 parasympathische 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 tief greifende Hautnekrosen.

b) Therapie von Intoxikationen

Flachlagerung, unter kontinuierlicher Kontrolle der Kreislaufverhältnisse vorsichtige Infusion eines vasodilatatorisch wirkenden Präparates oder vorsichtige Infusion von Nitroprussidnatrium oder Glyceroltrinitrat.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Herzstimulans, adrenerge und dopaminerge Stoffe
ATC-Code: C01CA03

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

Die physiologischen Funktionen von Norepinephrin decken sich nur teilweise mit denen von 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 Epinephrin auch an den Gefäßen der Skelettmuskulatur. Daraus ergeben sich ein Anstieg des peripheren Widerstandes und eine ausgeprägte Blutdrucksteigerung.

Die Wirkung von Norepinephrin auf die kardialen β_1 -Rezeptoren ist zwar mit der von Epinephrin vergleichbar, sie wird jedoch meistens durch den Einfluss des Blutdruckanstiegs überspielt, der über Barorezeptoren eine parasympathikotone Bradykardie auslöst. Trotzdem muss auch unter Norepinephrin mit Tachykardie und Arrhythmie gerechnet werden.

Infolge des Blutdruckanstiegs unter Norepinephrin nimmt in Gebieten mit Autoregulation wie Zentralnervensystem und Koronarien die Durchblutung häufig zu; die Nierenperfusion wird dagegen vermindert.

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

Durch dosierte Kombination von Norepinephrin 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 Norepinephrin 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 Norepinephrin zum Tragen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Die Metabolisierung von Norepinephrin führt wie bei Epinephrin 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 Norepinephrin (ca. 2 Minuten) ist die Ausprägung toxischer Effekte abhängig von der Applikationsgeschwindigkeit. Die Daten der wenigen publizierten Untersuchungen streuen erheblich, zum Beispiel wurden 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 dem Norepinephrin eine geringere Toxizität zugeschrieben als dem Epinephrin, klinisch bestehen jedoch hinsichtlich kardialer Risiken die gleichen Anwendungsbeschränkungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Arterenol 1 ml:

Maximal 0,5 mg Natriummetabisulfit (Ph.Eur.) (entspr. max. 0,34 mg SO₂) pro ml als Antioxidans, Natriumchlorid, Salzsäure 10 % (verdünnt zur pH-Einstellung), Wasser für Injektionszwecke.

Arterenol 25 ml:

4 mg Chlorobutanol-Hemihydrat pro ml als Konservierungsmittel, maximal 0,5 mg Natriummetabisulfit (Ph.Eur.) (entspr. max. 0,34 mg SO₂) pro ml als Antioxidans, Natriumchlorid, Salzsäure 36 % (verdünnt zur pH-Einstellung), Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Arterenol 1 ml und Arterenol 25 ml sind 30 Monate haltbar.

Werden die Ampullen bzw. die Durchstechflasche innerhalb der Laufzeit aus dem Kühlschrank genommen und anschließend bei Raumtemperatur (25 °C) gelagert, verkürzt sich die Restlaufzeit auf maximal 6 Monate, wobei das Verfalldatum der Packung nicht überschritten werden darf. Danach ist die jeweilige Packung zu verwerfen. Daher ist das Datum der Entnahme aus dem Kühlschrank auf der Faltschachtel und auf dem Etikett der Durchstechflasche einzutragen.

Norepinephrin wird durch Luftsauerstoff abgebaut. Die Autoxidation wird beschleunigt durch Licht, Schwermetallspuren und alkalisch reagierende Lösungen. Zum Schutz vor Autoxidation ist Arterenol daher mit Inertgas überlagert und enthält Sulfit als Antioxidans. Angebrochene Durchstechflaschen bzw. zubereitete Lösungen aus Arterenol sind nur begrenzt haltbar.

Der Zeitpunkt der Erstentnahme ist auf dem Etikett der Durchstechflasche zu vermerken. Angebrochene Flaschen sollten im Kühlschrank aufbewahrt und innerhalb von 5 Tagen aufgebraucht werden.

Aus Arterenol hergestellte Lösungen sind innerhalb von 24 Stunden zu verbrauchen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Arterenol 1 ml:

Ampullen bei 2 °C–8 °C lagern (im Kühlschrank). Vor Licht schützen.

Arterenol 25 ml:

Durchstechflaschen bei 2 °C–8 °C lagern (im Kühlschrank).

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Arterenol 1 ml

5 Ampullen zu je 1 ml Injektionslösung
6 Ampullen zu je 1 ml Injektionslösung

Krankenhauspackung:
25 Ampullen zu je 1 ml Injektionslösung

Arterenol 25 ml

1 Durchstechflasche zu 25 ml Injektionslösung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

Zur Herstellung und Aufbewahrung von Rezepturen mit Arterenol ist nur Neutralglas bzw. hydrolysebeständiges Glas (Glasart I oder II Ph.Eur.) zu verwenden. Spritzen und Kanülen müssen sauber, insbesondere frei von alkalisch reagierenden Rückständen sein. Bei jeder Entnahme aus der Durchstechflasche sind für das Aufziehen der Lösung daher stets frische, sterile Spritzen und Kanülen zu verwenden. Die Lösung muss klar und farblos sein. Eine auch nur geringe Farbtönung oder eine Trübung deutet auf einen beginnenden Abbau des Wirkstoffmoleküls hin.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main

Postanschrift:
Postfach 80 08 60
65908 Frankfurt am Main

Telefon: (01 80) 2 22 20 10*
Telefax: (01 80) 2 22 20 11*
E-Mail: medinfo.de@sanofi.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Arterenol 1 ml: 6444642.00.00

Arterenol 25 ml: 6445916.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

15.09.2003

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

*0,06 €/Anruf (dt. Festnetz); max. 0,42 €/min (Mobilfunk).

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt